

De Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) heeft tot taak de ministers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen (OCenW), en van Economische Zaken (EZ) te adviseren over prioriteiten in het gezondheidsonderzoek, in het zorgonderzoek en de technologieontwikkeling in deze sector, evenals over de daarbij behorende infrastructuur. Het maatschappelijk perspectief is daarbij voor de RGO steeds het uitgangspunt.

Deze publicatie handelt over onderzoek en activiteiten op het terrein van antibioticaresistentie. Analyse van huidige inspanningen leidt tot aanbevelingen om te zorgen dat de relatief gunstige situatie in Nederland ten aanzien van deze problematiek behouden blijft.

De publicaties van de RGO zijn via de website van de RGO te raadplegen.

Postadres:  
Raad voor  
Gezondheidsonderzoek  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag

Bezoekadres:  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag

telefoon  
(070) 340 75 21  
fax  
(070) 340 75 24  
e-mail  
bureau@rgo.nl  
website  
www.rgo.nl

## Antibioticaresistentie

## INHOUD

Samenvatting	1
Summary	5
1 Inleiding	11
1.1 De adviesaanvraag	11
1.2 The Copenhagen Recommendations	11
1.3 Resistentie en gevoeligheidscriteria	13
1.4 Selectie en verspreiding	14
1.5 Nederland in Europa	16
1.6 Afbakening van het onderzoeksterrein	18
1.7 Opzet van het advies	19
2 Surveillance van resistentie	21
2.1 Kwaliteit van gegevens voor surveillance	21
2.2 Nederlandse surveillance activiteiten	23
2.3 Ontwikkelingen voor de toekomst	24
2.4 Internationale surveillance activiteiten	25
2.5 Conclusies	26
3 Monitoring van gebruik	29
3.1 Inventarisatie	29
3.2 Humaan	30
3.3 Agrarisch	30
3.4 Geïntegreerde monitoring	31
4 Stimuleren van goed gebruik	33
4.1 Inventarisatie	33
4.2 Humaan	33
4.3 Agrarisch	35
4.4 Europa	35
5 Onderzoek naar antibiotica-resistentie	37
5.1 Onderzoek in Nederland	37
5.2 Financiering van antibioticaresistentie-onderzoek	40
5.2.1 Eerste geldstroom	40
5.2.2 Medische Wetenschappen-NWO	40
5.2.3 ZorgOnderzoek Nederland (ZON)	41
5.2.4 EU-Kaderprogramma	41

5.3	Internationale ontwikkelingen	42
5.3.1	Industrie	42
5.3.2	Onderzoek internationaal	44
5.4	Samenvatting	45
6	Effecten van preventie	47
6.1	Samenhang met de agrarische sector	47
6.2	Ziekenhuishygiëne	49
7	Conclusies en aanbevelingen	51
7.1	Conclusies	51
7.2	Aanbevelingen	53

## Bijlagen

1	Adviesaanvraag
2	Samenstelling van de commissie
3	The Copenhagen Recommendations
4	Resolutie Raad EU
5	Overzicht surveillance van Resistentie
6	Overzicht monitoring van gebruik
7	Overzicht stimuleren van goed gebruik
8	Inventarisatie onderzoek
9	Overzicht effecten van preventie
10	Kostenberekening
11	Geraadpleegde deskundigen
12	Lijst van afkortingen

## Referenties

## SAMENVATTING

De Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) ontving op 15 juli 1999 een adviesaanvraag van de minister van VWS inzake onderzoek op het terrein van de antibioticaresistentie. Gevraagd werd aan te geven welk onderzoek op het terrein van antibioticaresistentie prioriteit heeft en hoe het onderzoek het beste gestimuleerd kan worden. Daarnaast is gevraagd aandacht te besteden aan relevante nieuwe ontwikkelingen, alsmede naar de wijze waarop onderzoek hierbij kan aansluiten, welke instrumenten ontwikkeld of verbeterd moeten worden om de dynamiek in kaart te brengen en wat de infrastructurele, organisatorische en financiële randvoorwaarden zijn voor de voorgestelde aanbevelingen. De Raad heeft ter voorbereiding van zijn advies een commissie ingesteld bestaande uit een aantal leden en externe deskundigen.

De toenemende resistentie van micro-organismen tegen antimicrobiële middelen is een grote bron van zorg. Zo is in de EU-Gezondheidsraad in 1999 een resolutie aangenomen betreffende de toekomstige communautaire actie op het gebied van de volksgezondheid en de antibioticaresistentie. In Nederland heeft deze problematiek nog een relatief beperkte omvang, mede dankzij een breed scala aan activiteiten op diverse terreinen, al neemt ook hier resistentie van micro-organismen toe.

De ontwikkeling van antibioticaresistentie bij micro-organismen wordt beïnvloed door de omvang van antibioticagebruik en - in de humane geneeskunde - door maatregelen ter voorkoming van verspreiding. Mogelijkheden om antibioticaresistentie te beperken omvatten, behalve surveillance van resistentie en monitoring van het antibioticagebruik, het stimuleren van richtlijnen voor goed gebruik, wetenschappelijk onderzoek en preventieve maatregelen. Deze thema's worden ook genoemd in de Copenhagen Recommendations, een document opgesteld in 1998 ter gelegenheid van een EU-conferentie over antibioticaresistentie.

De Raad heeft zich gebogen over resistentie en gevoeligheid van micro-organismen, selectie en verspreiding van resistentie en over de situatie in Nederland t.o.v. de rest van Europa (hoofdstuk 1). Er bestaat een complexe relatie tussen antibioticagebruik en de prevalentie van resistentie in micro-organismen. Hierbij blijkt dat er sprake is van een gecompartmenteerde problematiek. In dit advies worden de volgende compartimenten onderscheiden.

- In *gesloten systemen* zoals ziekenhuizen of verpleeghuizen, waar het antibioticagebruik relatief groot is, kunnen resistente bacteriën problemen veroorzaken als de conditie (afweer) van de patiënt onvoldoende is om zelf de infectie te boven te komen. Met name in het geval van open wonden, infusen of katheters is het risico van verspreiding groot.

- In de *open bevolking* circuleren bacteriële ziekteverwekkers. Selectie van resistentie wordt hierbij voornamelijk veroorzaakt door humaan antibioticagebruik. Verder komen in de open bevolking bacteriën voor die doorgaans niet tot klinische problemen leiden, maar die wel resistent zijn voor verschillende antibiotica zonder dat dit bekend is.
- Antibiotica worden ook in ruime mate toegepast in de *agrarische sector* (m.n. veeteelt), niet alleen diergeneeskundig (therapeutisch), maar ook als toevoeging in diervoeder om daarmee de groei te bevorderen (antimicrobiële groeibevorderaar, AMGB). In de agrarische sector is daardoor eveneens een resistentieprobleem ontstaan bij dier-specifieke ziekteverwekkers, die soms ook klinische verschijnselen bij mensen veroorzaken. De vraag is hoe frequent dergelijke stammen, primair gegenereerd in het agrarische compartiment, bij de mens kunnen worden teruggevonden en of resistentiegenen van dierlijke bacteriën aan humane bacteriën kunnen worden overgedragen. Hoewel was gevraagd het advies te beperken tot de humane geneeskunde, heeft de Raad gemeend daarom toch aandacht te moeten geven aan onderzoek naar resistentie die ontstaat binnen het agrarische compartiment en de betekenis ervan voor de humane geneeskunde.

De situatie rond de problematiek van antibioticaresistentie is voor bovengenoemde compartimenten geïnventariseerd op geleide van de thema's genoemd in de Copenhagen Recommendations (hoofdstuk 2-6). Hierbij is steeds uitgegaan van de positie van Nederland t.o.v. ontwikkelingen in Europa en de rest van de wereld. De resultaten van de inventarisatie zijn gewogen in een sterke/zwakte analyse en de Raad concludeert dat er voor Nederland kansen en bedreigingen zijn (hoofdstuk 7):

*Sterkte:* Op dit moment relatief lage incidentie antibioticaresistentie. Dit is o.a een gevolg van richtlijnen voor goed gebruik en van preventieve maatregelen (ziekenhuis-hygiëne). Goede kwaliteit van het epidemiologisch onderzoek.

*Zwakte:* Onvoldoende internationale afstemming, m.n. bij standaardisatie van laboratoriummethoden. Het bestaan van teveel (gefragmenteerde) initiatieven, m.n. bij de surveillance. Een te weinig wervend vermogen van het onderzoek gefinancierd door de eerste geldstroom.

*Bedreigingen:* De invoer van resistentie uit andere landen. Het feit dat de huidige brede opzet in Nederland niet uitnodigt tot een nieuwe aanpak.

*Kansen:* Voortrekkersrol van Nederland op internationaal niveau. Nog ruimte voor verbetering door te leren van de lopende initiatieven mits op de juiste wijze gecombineerd.

Op basis hiervan concludeert de Raad dat meer gegevens alsmede analyse ervan noodzakelijk zijn t.a.v. surveillance van resistentie en monitoring van gebruik om het verband tussen resistentie-ontwikkeling en antibioticagebruik op lokaal, regionaal, nationaal en internationaal niveau nader te kunnen onderzoeken. Hierop richt zich de

eerste aanbeveling. Pas daarna zal het mogelijk zijn de effecten van goed gebruik en preventieve maatregelen te onderzoeken en vervolgens onderbouwde maatregelen te nemen, ondergebracht in de tweede aanbeveling. Tenslotte kunnen de activiteiten in Nederland niet los worden gezien van internationale ontwikkelingen; de derde aanbeveling.

*1. Harmonisatie en integratie van surveillance van resistentie en monitoring van gebruik in het humane en agrarische compartiment*

De Raad beveelt de tweejaarlijkse publicatie aan van een geïnterpreteerd overzicht van de resistentiesurveillance- en antibioticagebruik-gegevens in Nederland, waarop aanvullend overheidsbeleid kan worden gebaseerd. Aangezien er op dit moment op diverse plaatsen veel gegevens van resistentiesurveillance en monitoring van gebruik verzameld worden, dient coördinatie plaats te vinden ten aanzien van controle, verwerking en interpretatie van de gegevens.

Teneinde dit tot stand te brengen zijn de volgende instrumenten noodzakelijk:

- S Overeenstemming over uniforme gevoeligheidscriteria en standaardisatie van in vitro gevoeligheidstesten voor resistentiedoelinden.
- S Structurele en gegarandeerde medewerking van de diverse organisaties die zich bezighouden met de verzameling en ordening van resistentie- en gebruiksgegevens.

Aanvullend onderzoek is nodig op de volgende terreinen:

- S Onderzoek naar de mate waarin resistentie zich vanuit het agrarische naar het (extramuraal) humane compartiment verspreidt.
- S Onderzoek naar de aard en omvang van selectie van resistentie en antibioticagebruik op terreinen waar dit ongebruikelijk lijkt (antimicrobiële middelen in bijv. cosmetica, desinfectantia, conserveringsmiddelen, brandstofopslagtanks etc.).

Beide gebieden zijn aangegeven als prioriteit voor het stimuleringsprogramma Gezond Leven van ZON dat in 2000 van start is gegaan.

De infrastructurele en financiële randvoorwaarden:

- S Voor de publicatie betreft dit in ieder geval 1,5 fte wp en 1 fte niet-wp. Als lokatie van voorbereiding is het RIVM de meest aangewezen plaats; bij de aansturing ervan dienen de SWAB en eventueel andere relevante veldpartijen te worden betrokken.
- S Er is een kostenberekening opgenomen voor de geheel of gedeeltelijke implementatie van standaardisatie van in vitro gevoeligheidstesten.

*2. Versterking van goed gebruik en preventieve maatregelen*

Het terrein van richtlijnen en implementatie voor goed gebruik en preventieve maatregelen (ziekenhuishygiëne) is in Nederland reeds sterk ontwikkeld. Ten behoeve van infectiepreventie op de werkvloer en early warning (per instelling, of regionaal) dient meer verband te worden gelegd tussen voorkomen van ziekenhuisinfecties,

antibioticagebruik en resistentie ter plekke. Multidisciplinaire infectieteams, bestaande uit apotheker, infectioloog, en medisch microbioloog kunnen hiervoor verantwoordelijkheid dragen. Dit zou naast ziekenhuizen ook moeten gelden voor verpleeghuizen. De volgende instrumenten moeten hiertoe verbeterd worden:

S Aansluiting van de intra- en extramurale richtlijnen, op initiatief van de SWAB.

S Implementatie van Richtlijnen voor Goed Gebruik in de agrarische sector.

Aanvullend onderzoek is nodig op de volgende terreinen:

S Onderzoek naar de bijdrage van preventieve maatregelen in relatie tot het antibiotica-gebruik en vóórkomen van resistentie (prioriteit stimuleringsprogramma Gezond Leven).

S Onderzoek naar medische indicaties bij antibioticagebruik om verbanden te kunnen leggen tussen voorschrijfgedrag en resistentieontwikkeling. Dit onderzoek valt onder de doelstellingen van de commissie BOG van het CvZ.

### 3. *Internationale afstemming*

Er is een groot aantal initiatieven op het terrein van surveillance van resistentie, waarbij diverse (internationale) organisaties zijn betrokken. Nederland speelt hierbij een actieve rol en treedt geregeld op als initiator. De Raad is van mening dat EARSS (Nederlandse projectleiding) zou kunnen uitgroeien tot een degelijk Europees initiatief, naast de WHO- en CDC/TSN-programma's, die het wereldwijde en Amerikaanse perspectief vertegenwoordigen. De financiële bijdrage aan EARSS kan gecontinueerd worden, tenzij besloten wordt tot surveillance in samenwerking met private partners.

Op het terrein van het stimuleren van Goed Gebruik en preventieve maatregelen, zoals ziekenhuishygiëne, zou Nederland internationaal een voorbeeldrol op zich kunnen nemen.

Instrumenten om te verbeteren zijn:

S Europese afstemming van standaardisatie van gevoeligheidstesten.

S Vertaling van de Nederlandse richtlijnen in het Engels teneinde een internationale verspreiding ervan mogelijk te maken.

S Toelating tot de markt van nieuwe antibiotica door EMEA is een instrument waar eisen gesteld worden aan onderzoek naar resistentieontwikkeling. Het wordt aanbevolen in ieder geval afstemming met deze organisatie na te streven.

Aanvullend onderzoek zou verricht kunnen worden naar de verschillen in resistentie en antibioticagebruik in Europese landen. Daarbij is het van belang eerst te weten welke interventies de beste mogelijkheden bieden voor beperking van verspreiding van resistentie.

Tenslotte, er valt nog veel te bereiken, mede op basis van de reeds gestarte initiatieven in het veld. De aanbevelingen van de RGO zijn er op gericht hieraan bij te dragen.

## SUMMARY

The Advisory Council for Health Research (RGO) received a request for advice from the Minister for Health, Welfare and Sport on 15 July 1999 concerning research on antibiotic resistance. The request sought an indication as to which research in the field of antibiotic resistance has priority and how this research can best be stimulated. In addition, it was asked that consideration be given to the following points: relevant new developments and how research can best tie in with these, what instruments must be developed or improved for the dynamics of this area to be mapped, and what the infrastructural, organisational and financial parameters for the proposed recommendations are. To prepare its advice, the Council established a committee made up of several members and external experts.

The growing resistance of microorganisms to antimicrobial agents is a major source of concern. Accordingly, in 1999 the EU Health Council adopted a resolution concerning future Community action in terms of public health and antibiotic resistance. In the Netherlands, the scale of this problem is still relatively limited, partly due to a wide range of activities in various fields. Nevertheless, antibiotic resistance of microorganisms within the Netherlands is also on the increase.

The development of antibiotic resistance in microorganisms is influenced by the scale of antibiotic use and – in human medicine – by measures to prevent the spread of resistance. Possible ways of limiting antibiotic resistance include, besides resistance surveillance and the monitoring of antibiotic use, the promotion of guidelines for good practice, scientific research and preventive measures. These subjects are also specified in the Copenhagen Recommendations, a document drawn up in 1998 on the occasion of an EU conference on antibiotic resistance.

The Council has given due consideration to the resistance and sensitivity of microorganisms, the selection and spread of resistance and the situation in the Netherlands compared with the rest of Europe (chapter 1). A complex relationship exists between antibiotic use and the prevalence of resistance in microorganisms from which it is apparent that the problem has a compartmentalised nature. The following compartments are distinguished in this advice:

- S In *closed systems* such as hospitals or nursing homes, where antibiotic use is relatively large-scale, resistant bacteria can cause problems if the patient's condition (resistance) is insufficient for their immune system to overcome the infection. In the case of open wounds, infusions or catheters, the risk of spread is particularly high.
- S The *open population* in which bacterial pathogens circulate. In this case the selection of resistance is predominantly caused by human antibiotic use. Furthermore, in the



open population bacteria are present which do not generally result in clinical problems but can be resistant to various antibiotics without knowing.

- S Antibiotics are also extensively used in the *agricultural sector* (above all livestock rearing), not only for veterinary medicine reasons (therapeutically) but also as a growth-promoting additive to animal feed (antimicrobial growth promoters – AMGPs). Consequently a resistance problem has also arisen within the agricultural sector in the case of animal specific pathogens, which sometimes also induce clinical symptoms in humans. The question is how frequently such strains, which are primarily generated in the agricultural compartment, can be detected in humans and whether resistance genes in animal bacteria can be transferred to human bacteria.

Although it was requested that the advice should be confined to human medicine, research into resistance arising within the agricultural compartment and its significance for human medicine falls, in the Council's view, within the remit of this advice.

For the aforementioned compartments, the problem of antibiotic resistance has been assessed on the basis of the themes listed in the Copenhagen Recommendations (chapter 2–6). In this the starting point was always the Netherlands with respect to Europe and the rest of the world. The assessment results have been considered in an analysis of strengths/weaknesses and the Council concludes that there are both opportunities and threats for the Netherlands (chapter 7):

*Strengths:* Relatively low incidence of antibiotic resistance at the present time. This is partly a consequence of guidelines on good practice and preventive measures (hospital hygiene). The quality of epidemiological research is good.

*Weaknesses:* Inadequate international harmonisation, particularly in the standardisation of laboratory methods; the existence of too many (fragmented) initiatives, particularly in respect of surveillance; research fails to attract sufficient financial resources from direct government funding.

*Threats:* Resistance being imported from other countries. The current broad set-up in the Netherlands does not invite a fresh approach to the problem.

*Opportunities:* Pioneering role of the Netherlands internationally. There is still scope for improvement such as learning from ongoing initiatives provided that these are properly combined.

Based on this, the Council concludes that more data with the associated analysis are required with respect to the surveillance of resistance and the monitoring of antibiotic use. This will facilitate investigations concerning the link between resistance development and antibiotic use at local, regional, national and international level. The

first recommendation is directed at improving this. Only then will it be possible to study the effects of good practice and preventive measures and subsequently to take well-founded measures, as detailed in the second recommendation. Finally, the third recommendation states that activities in the Netherlands cannot be viewed in isolation from international developments.

*1. Harmonisation and integration of resistance surveillance and the monitoring of antibiotic use in the human and agricultural compartments*

The Council recommends the biennial publication of an overview of analyses of resistance surveillance and antibiotic usage data in the Netherlands, on which supplementary government policy can be based. Since a great deal of information on resistance surveillance and the monitoring of antibiotic use is currently collected at various locations, coordination needs to take place with respect to the checking, processing and interpretation of the data.

For this to be realised the following instruments are required:

- S Agreement on uniform sensitivity criteria and standardisation of in-vitro sensitivity testing for resistance purposes
- S Structural and guaranteed involvement of the various organisations engaged in collecting and organising resistance and usage data.

Additional research is needed in the following areas:

- S Research on the extent to which resistance spreads from the agricultural to the (extramural) human compartment.
- S Research into the nature and scale of the selection of resistance and antibiotic use in areas where this seems unusual and is unexpected (antimicrobial agents in, for example, cosmetics, disinfectants, preservatives, fuel storage tanks, etc.).

Both areas have been indicated as a priority for the ZON Healthy Living promotional programme launched in 2000.

The infrastructural and financial parameters:

- S For the aforementioned publication, this concerns at least 1.5 fte scientific personnel and 1 fte non-scientific personnel. The RIVM (National Institute of Public Health and Environmental Hygiene) is the most appropriate location for the preparations. In aiming for this, the SWAB and, if appropriate, other relevant parties in the field should be involved.
- S A cost calculation has been incorporated for the entire or partial implementation of standardisation of in vitro sensitivity testing.

*2. Strengthening of Good Practice and Preventive Measures*

The area of guidelines and implementation for good practice and preventive measures (hospital hygiene) is already highly developed in the Netherlands. For the purpose of infection prevention and early warning (per institution, or regionally), more of a link

should be created between prevention of hospital infections, antibiotic use and resistance on site. Multidisciplinary infection teams consisting of a pharmacist, infection specialist and medical microbiologist could bear responsibility for this. This should apply not only to hospitals but also to nursing homes.

To this end, the following instruments must be improved:

- S Linking of the intramural and extramural guidelines, on the initiative of SWAB.
- S Implementation of Guidelines on Good Practice in the agricultural sector.

Additional research is needed in the following areas:

- S Research into the contribution of preventive measures in relation to antibiotic use and prevention of resistance (priority of the Healthy Living promotional programme).
- S Research into medical indications in connection with antibiotic use in order to be able to establish links between prescription behaviour and resistance development. This research is one of the objectives of the BOG commission of the CvZ (Hospital Facilities Board).

### *3. International harmonisation*

There are a large number of initiatives associated with resistance surveillance, in which various (international) organisations are involved. The Netherlands plays an active role in this and regularly acts as initiator. The Council is of the opinion that the EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), which is under Dutch project management, could develop into a sound European initiative alongside the WHO and CDC/TSN programmes, which represent the worldwide and American perspective. The financial contribution to EARSS can be continued unless it is decided to enter into surveillance in collaboration with private partners.

With regard to the promotion of Good Practice and preventive measures such as hospital hygiene, the Netherlands could take on a model role internationally.

Instruments for bringing about improvement are as follows:

- S European harmonisation with respect to the standardisation of sensitivity testing.
- S Translation of the Dutch guidelines into English so that they can be disseminated internationally.
- S Market authorisation of new antibiotics by EMEA (European Medicines Evaluation Agency) is an instrument in connection with which requirements are imposed on research into resistance development. In any event, it is recommended that harmonisation with this organisation be pursued.

Additional research could be conducted into the differences in resistance and antibiotic use in European countries. The first thing that is important to know in this regard is what interventions offer the best opportunities for limiting the spread of resistance.

Lastly, a great deal remains to be achieved, in part on the basis of the initiatives that have already been started in the field. The recommendations of the RGO are aimed at making a contribution to this.



# 1 INLEIDING

## 1.1 DE ADVIESAANVRAAG

Op 15 juli 1999 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de RGO advies gevraagd over onderzoek op het terrein van de antibioticaresistentie (zie bijlage 1). De toenemende resistentie van micro-organismen tegen antimicrobiële middelen is een bron van grote zorg. In verschillende documenten - waaronder de Copenhagen Recommendations - zijn aanbevelingen gedaan op het gebied van monitoring van gebruik, surveillance van resistentie, stimuleren van "Good Practice" en van onderzoek naar het ontstaan van resistentie, effecten van preventiemaatregelen en alternatieven voor antibiotica. Ook in de EU Gezondheidsraad is onlangs een resolutie aangenomen betreffende de toekomstige communautaire actie op het gebied van de volksgezondheid en de antibiotica-resistentie.

Gevraagd wordt aan te geven welk onderzoek op het terrein van antibioticaresistentie prioriteit heeft en hoe het onderzoek het beste gestimuleerd kan worden. Daarbij dient rekening te worden gehouden met de volgende aspecten:

1. Wat zijn relevante nieuwe ontwikkelingen in de problematiek van antibioticaresistentie, en hoe kan onderzoek hierbij aansluiten.
2. Welke instrumenten zijn vanuit wetenschappelijk oogpunt te ontwikkelen of te verbeteren om de dynamiek van de ontwikkelingen in kaart te brengen.
3. Het aangeven van lacunes in het onderzoek op basis van een zoveel mogelijk internationale inventarisatie, alsmede mogelijke Nederlandse initiatieven hierbij.
4. Welke infrastructurele randvoorwaarden zijn nodig voor onderzoekstimulering.

Het advies zou zich dienen te beperken tot de humane gezondheid; hierop wordt nader ingegaan in paragraaf 1.4 en 1.6. De RGO heeft een commissie van Raadsleden en externe deskundigen ingesteld die het advies heeft voorbereid. Voorzitter van de commissie was prof. dr. S.W.J. Lamberts (zie bijlage 2).

## 1.2 THE COPENHAGEN RECOMMENDATIONS

Op 9-10 september 1998 werd in Kopenhagen een EU-conferentie gehouden met als onderwerp "The Microbial Threat". De conferentie vond plaats op initiatief van de EU-chief medical officers, die op hun bijeenkomst in Luxemburg in oktober 1997 aandacht besteedden aan de toenemende antibioticaresistentie. Op deze conferentie waren, naast Europese beleidsmakers en deskundigen, ook vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie aanwezig. Het resultaat van deze bijeenkomst is een document met aanbevelingen, "The Copenhagen Recommendations" (zie bijlage 3). In dit

document wordt als uitgangspunt aangehouden dat resistentie van micro-organismen tegen antimicrobiële middelen een grote bedreiging vormt voor de volksgezondheid in Europa. Door de internationale verspreiding van micro-organismen kan resistentie niet langer als een nationaal probleem beschouwd worden, maar is een Europese en wereldwijde aanpak noodzakelijk. Alle antimicrobiële middelen kunnen resistente micro-organismen selecteren. De volledige omvang van de gevolgen van resistentie bij micro-organismen die ziekte veroorzaken onder de open bevolking en in ziekenhuizen is nog onbekend, maar resistentie zal zeker een toename van het aantal zieken, doden én kosten veroorzaken.

Over de oorzaken van deze toenemende microbiële dreiging wordt in The Copenhagen Recommendations het volgende opgemerkt: “Er is een complexe relatie vastgesteld tussen de consumptie van antimicrobiële middelen en de prevalentie van resistentie in micro-organismen. Verspreiding van resistente micro-organismen vindt plaats in ziekenhuizen en in de open bevolking. Transmissie van resistente micro-organismen vindt voor een groot deel plaats via de voedselketen van dier naar mens”. Op de conferentie is verder geconcludeerd dat, “ondanks de grote inspanningen van de farmaceutische bedrijven om nieuwe antimicrobiële middelen te ontwikkelen en andere manieren om infectieziekten te bestrijden, niet verwacht kan worden dat dergelijke innovaties de problemen op de kortere termijn kunnen oplossen”. Om die reden wordt het cruciaal geacht beleid te maken voor rationeel gebruik van antimicrobiële middelen teneinde verdere toename in resistentie te voorkomen. De aanbevelingen dienen dit doel en kunnen worden onderverdeeld in de volgende vijf hoofdthema’s:

- S Surveillantie van resistentie in micro-organismen,
- S Monitoring van gebruik,
- S Stimuleren van Goed Gebruik,
- S Stimuleren van onderzoek naar het ontstaan van resistentie,
- S Effecten van preventiemaatregelen en alternatieven voor antibiotica.

Mede naar aanleiding van de Copenhagen conferentie is door de Raad van de EU een resolutie opgesteld betreffende resistentie tegen antibiotica “een strategie tegen de microbiële dreiging” (nr 8458/99, 3 juni 1999). Deze resolutie moet de hoeksteen worden van verdere actie in de EU en is bedoeld als alomvattende strategie op het gebied van controle en preventie alsmede onderzoek naar antibioticaresistentie. In deze resolutie verzoekt de EU de lidstaten om een multidisciplinair, horizontaal beleid uit te werken om de verspreiding van resistentie beter te kunnen bestrijden én samen te werken met het oog op een doeltreffende, vergelijkbare bewaking van de levering en het gebruik van antibiotica (zie bijlage 4).

### 1.3 RESISTENTIE EN GEVOELIGHEIDSCRITERIA

In dit advies wordt gesproken over resistentie tegen antimicrobiële middelen en over antibioticaresistentie in het bijzonder. Antibiotica worden ingezet wanneer sprake is van een bacteriële infectie. Bacteriën kunnen aanzienlijk verschillen in gevoeligheid voor een antibioticum. Met behulp van gevoeligheidsbepalingen is het mogelijk onderscheid te maken tussen gevoelige en resistente bacteriepopulaties. Strikt genomen betekent resistentie dat infectie met een dergelijk micro-organisme in vivo niet kan worden bestreden met een antibioticum waartegen resistentie bestaat. In laboratoria wordt op basis van in vitro onderzoek (de gevoeligheidsbepaling) een predictie gedaan over de behandelbaarheid van een infectie. Men doet dit door bepaling van de minimum remmende concentratie (MIC) van een antibioticum tegen een bacteriesoort. Er wordt, microbiologisch gezien, gesproken van resistentie wanneer de concentratie nodig voor groeiremming of bacteriedood aanzienlijk hoger ligt dan de normale gevoeligheid van een bacteriesoort. Echter, klinisch/farmacologisch gezien wordt een bacteriestam als resistent beschouwd indien de MIC hoger ligt dan de antibioticaconcentraties die behaald kunnen worden in de lichaamscompartimenten waarin een infectie met het micro-organisme is gelokaliseerd. Hieruit blijkt al dat het onderwerp gevoeligheidsbepalingen niet zo eenduidig is als het lijkt. Dit betreft zowel de laboratorium(predictie)-testmethoden als de gevoeligheidscriteria (oftewel breekpunten), waarover in Nederland, Europa en de VS grote verschillen van inzicht bestaan.

T.a.v. de methode van gevoeligheidsbepalingen bestaat verschil van inzicht over het te gebruiken inoculum (standaard test bacterie), het gebruik van kritische zonediameters en de samenstelling van de kweekmedia, die alle invloed op de in vitro gevoeligheid kunnen hebben.

Ook de gevoeligheidscriteria zijn inzet van veel discussie. Deze criteria zijn de waarden (concentraties) die bepalen wanneer een gedefinieerde bacteriestam voor een bepaald antibioticum als gevoelig (S), intermediair (I) of resistent (R) beschouwd moet worden. Een bacterie met een MIC hoger dan een I of R breekpunt geldt als intermediair of resistent. De breekpunten kunnen worden vastgesteld op diverse gronden, waarbij de dosering, de farmacologische eigenschappen van het antibioticum, farmacokinetiek, farmacodynamiek, de verdeling van gevoelige en resistente bacteriepopulaties en klinisch effect elk een rol spelen. Zoals gezegd zijn idealiter de gevoeligheidscriteria voorspellend voor de kans van slagen van therapie bij een patiënt. In de praktijk zijn de gehanteerde breekpunten overal verschillend. De gebrekkige standaardisatie van de methoden laat heel precieze vergelijking van de uitslagen niet toe met als gevolg:

1. De methoden zijn goed genoeg om gevoelig van ongevoelig te onderscheiden alsmede om trends te onderscheiden. En de trend is dat onder toepassing van alle



standaarden een significante toename van resistentie wordt waargenomen, hetgeen een brede aanpak rechtvaardigt.

2. De methoden zijn niet goed genoeg voor internationale standaardisatie waardoor surveillance en epidemiologie wordt bemoeilijkt.

#### 1.4 SELECTIE EN VERSPREIDING

Al in 1945, toen penicilline in grote hoeveelheden geproduceerd kon worden, waarschuwde Fleming, de ontdekker van penicilline, dat misbruik zou leiden tot selectie en verspreiding van gewijzigde bacteriestammen, ongevoelig voor de werkzaamheid van het middel. Mutaties (spontaan, ca.  $1:10^6$ ) in het erfelijk materiaal die resistentie tegen antibiotica teweeg brengen, leveren de bacteriën geen voordeel op, zolang het milieu waarin zij verkeren geen antibiotica bevat. Pas wanneer er selectiedruk aanwezig is in de vorm van antibiotica krijgen de gemuteerde bacteriën een selectief groeivoordeel omdat de wel gevoelige bacterie gedood of geremd wordt. Resistentie is zowel verticaal als horizontaal (onderlinge uitwisseling van genetisch materiaal) overdraagbaar. Onder invloed van selectiedruk kan resistentie zich verspreiden over bacteriepopulaties in verschillende gastheren.

Introductie van een nieuw antibioticum leidt vrijwel onherroepelijk tot resistentie. Er bestaat een duidelijke associatie tussen antibioticagebruik en de ontwikkeling van resistentie. Enerzijds is er het probleem van resistentieontwikkeling van de verwekker van infectie *tijdens* een behandeling. Dit probleem doet zich naar schatting in ca. 5% van de behandelingen voor en leidt in driekwart van die gevallen tot therapie-falen. Anderzijds is er *door* de antibioticabehandeling resistentieontwikkeling van micro-organismen die tot de normale flora van de patiënt behoren of die in de omgeving van het antibioticum hieraan worden blootgesteld. De gesignaleerde toename in resistentie valt deels te verklaren door het feit dat sinds 1961 geen werkelijk nieuwe antibiotica ontdekt zijn en de huidige groepen van antibiotica daardoor al ruim 35 jaar worden gebruikt<sup>1</sup>. Resistentieontwikkeling wordt niet alleen beïnvloed door de mate van antibioticagebruik, maar ook door de mate waarin verspreiding van bacteriën mogelijk is. In omstandigheden waar mensen (of dieren) dicht op elkaar zitten en niet voldoende hygiënische maatregelen in acht worden genomen is de kans op verspreiding groter. Het kwantificeren van de impact van (wereldwijde) antibioticaresistentie is moeilijk. Hoewel met het gebruik van meer moleculaire technieken en mathematische modellen om verspreiding te voorspellen het inzicht in de problematiek groter wordt, blijft er sprake van een gecompartmenteerd probleem. Opduikende resistentie in het ene compartiment speelt niet per sé een rol in een ander compartiment. Zo zijn andere resistente bacteriële ziekteverwekkers in het geding bij verschillende populaties, kan de wijze van resistentieoverdracht (transmissie) verschillend zijn en gaat het om resistentie

tegen verschillende antibiotica-groepen. De volgende compartimenten zijn te onderscheiden:

- In *gesloten systemen* zoals ziekenhuizen of verpleeghuizen, waar het antibioticagebruik relatief groot is, kunnen resistente bacteriën problemen veroorzaken als de conditie (afweer) van de patiënt te zwak is om zelf de infecties te boven te komen. Vaak gaat het daarbij om bacteriën die de mens altijd bij zich draagt (humane commensalen), zoals *E.coli*, staphylococconen of enterococconen, en die doorgaans niet tot klinische verschijnselen leiden. Daarnaast gaat het ook om pathogene bacteriën als Pneumococconen of Streptococconen. Met name in het geval van open wonden, infusen of katheters is het risico van verspreiding groot. Problemen met resistentie worden in zo'n gesloten systeem nogal eens veroorzaakt door klonale verspreiding van een paar resistente stammen, en dus niet door steeds nieuw opduikende resistente stammen. Verpleeghuizen vormen daarnaast een reservoir van resistente stammen.

- In de *open bevolking* circuleren bacteriële ziekteverwekkers die bijv. luchtweginfecties of urineweginfecties veroorzaken (o.a. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa*, Klebsiella). Selectie van resistente bacteriën wordt hierbij voornamelijk veroorzaakt door humaan antibioticagebruik. Verder komen in deze open bevolking dezelfde humane commensalen voor als bovengenoemd, waarvan grotendeels onbekend is hoeveel resistentie er onopgemerkt (want weinig selectiedruk door antibiotica) in voorkomt. Dit wordt met name ernstig als er problemen ontstaan in een ziekenhuissetting.

- Behalve in de humane geneeskunde, worden antibiotica ook in ruime mate toegepast in de *agrarische sector* (m.n. veeteelt). Niet alleen diergeneeskundig (therapeutisch), maar ook als toevoeging in diervoeder om daarmee de groei te bevorderen (antimicrobiële groeibevorderaar-AMGB). In deze agrarische sector is daardoor eveneens een resistentie-probleem ontstaan bij (vooral) dier-specifieke ziekteverwekkers. Bacteriële ziekteverwekkers afkomstig uit dieren, die ook bij mensen klinische verschijnselen veroorzaken, zoals Salmonella en Campylobacter, worden via de voedselketen overgebracht. Resistente Salmonella en Campylobacter (nu reeds zo'n 10%) worden primair gegenereerd in het agrarische compartiment. Deze resistente stammen komen derhalve in het humane compartiment terecht en, nog afgezien van de problemen die infectie met een resistente stam veroorzaakt, is de vraag hoe frequent resistentie-genen worden overdragen op andere humane commensalen of pathogenen in de open bevolking. Behalve via de voedselketen vindt overdracht van resistentie plaats via faeces en/of onhygiënisch handelen: zo wordt langzamerhand duidelijk dat mensen werkzaam in de veeteelt vaak drager zijn van een bacterie met een resistentie die genetisch nauw verwant is aan de resistente bacterie die gevonden wordt bij de dieren waarmee zij werken.

Hoewel het onderzoek naar de mate van transmissie van resistentie van dier naar mens niet is afgerond, wordt er uit voorzorg naar gestreefd de hoeveelheid antimicrobiële

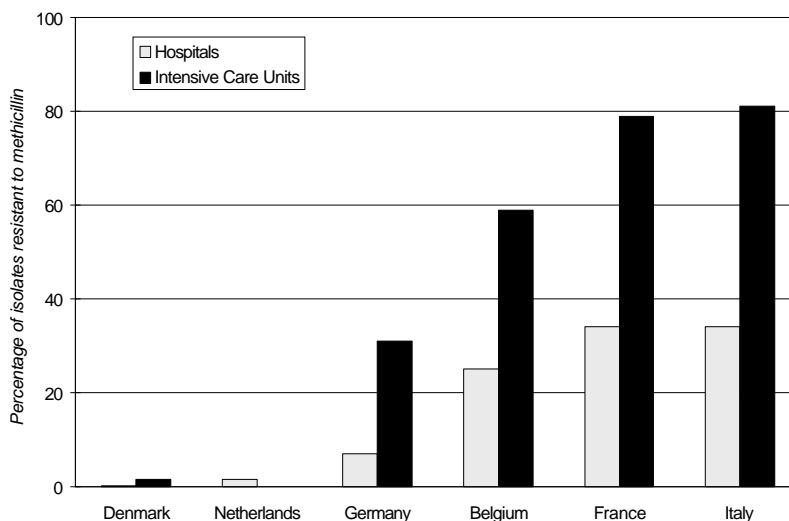
groeibevorderaars te beperken en te zoeken naar alternatieven (zie rapport 1998/15 van de Gezondheidsraad: Antimicrobiële groeibevorderaars). Ook de EU gaat uit van dit voorzorgsprincipe getuige het feit dat enkele veterinaire middelen voorlopig niet worden toegelaten tot de Europese markt.

Ondanks de diversiteit van de problematiek van antibioticaresistentie zijn de problemen in de praktijk minder groot dan door bovenstaande wordt gesuggereerd. De genoemde voorbeelden illustreren waar het fout gaat, maar op veel andere terreinen is resistentie in Nederland beperkt en leidt doorgaans niet tot grote medische problemen. Daarnaast is natuurlijk bekend dat bacteriële infecties ook uit zichzelf kunnen genezen. Resistentie kan derhalve alleen een duidelijk effect hebben bij personen die niet vanzelf genezen<sup>2</sup>.

### 1.5 NEDERLAND IN EUROPA

In Nederland is de situatie ten aanzien van antibioticaresistentie relatief gunstig, zeker t.o.v. andere Europese landen. Zo is het percentage meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) dat in ziekenhuizen en intensive care units in Nederland (en Denemarken) wordt gevonden minstens tien maal lager dan in landen als Duitsland, België, Frankrijk en Italië, waar percentages resistentie worden gevonden van 30-80% (zie fig.1). De lage percentages resistentie hebben waarschijnlijk te maken met een terug-

Figuur 1. Verschillen in MRSA in Europese ziekenhuizen 1998 (Bron: BMJ317, p.653)<sup>3</sup>



houdend antibiotica-voorschrijfbeleid: het antibioticagebruik in Nederland is zowel intra- als extramuraal één van de laagste van Europa<sup>4</sup>. Daarnaast is er grote aandacht voor hygiënische maatregelen ter voorkoming van kruisinfecties in Nederlandse

ziekenhuizen. In Europa bestaan grote verschillen in attitude t.o.v. antibioticagebruik. In noord-Europa wordt een meer restrictief beleid gepropageerd dan in zuid-Europa. Dit geldt zowel voor de humane geneeskunde als voor de agrarische sector, zoals ook te zien is in de resistentiecijfers.

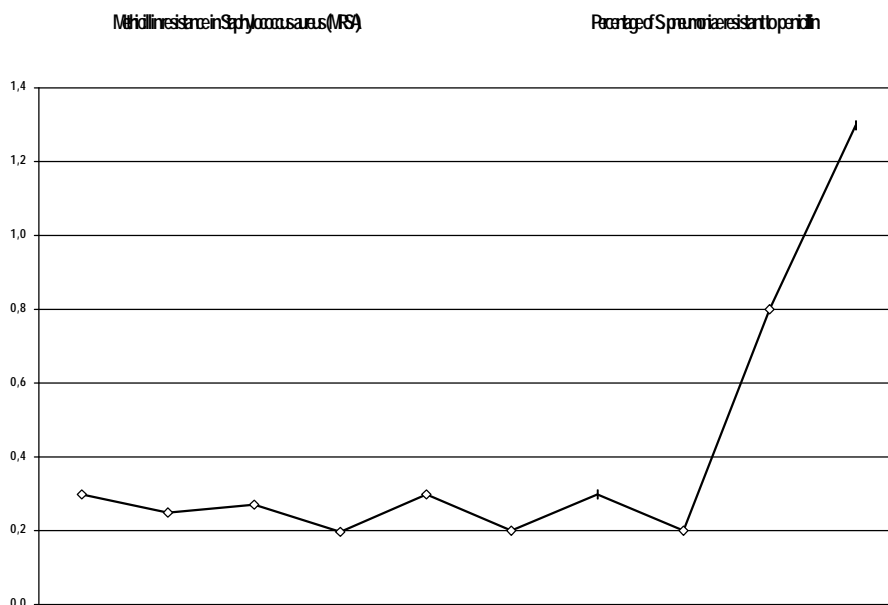
In Europees verband is men het er over eens dat onnodig en te veel gebruik van antibiotica teruggedrongen moet worden, teneinde de druk op micro-organismen om resistentie te ontwikkelen te verminderen en het tempo van de door de mens opgelegde evolutie te verlagen. Een afname in gebruik vermindert het selectieve groeivoordeel van resistente populaties en zou in principe moeten leiden tot een geleidelijke afname in de prevalentie van resistentie. Maar er zijn verschillende factoren die een rol spelen, zoals epidemiologische en regionale verschillen, co-selectie, klonale verspreiding en verschillen in ecologische impact. Zo is in Finland resistentie toegenomen terwijl er niet méér antibiotica werden gebruikt en is er in Italië een afname in resistentie terwijl het gebruik nauwelijks afnam. Veel is dus nog onbekend. Verschillen in attitude in hygiëne, die onvoldoende bekend zijn, spelen wellicht een rol.

Nederland is dus op te vatten als een gunstig eiland<sup>5</sup>. Echter, de kans dat Nederland ook gevrijwaard blijft van import van resistentie is niet zo groot. Niet alleen door de grote mate van mobiliteit van mensen, maar ook door de aard van resistentieoverdracht tussen bacteriën (zie boven). Het is niet uit te sluiten dat in de open bevolking al vormen van resistentie circuleren die op termijn tot uiting zullen komen, ondanks de maatregelen om selectie en verspreiding te beperken. De eerste aanwijzingen hiervoor dienen zich al aan. De laatste drie jaar valt namelijk een toename te constateren van resistente enterococcon, staphylococcon en pneumococcon. In 1999 is in Nederland voor het eerst een ziekenhuisepidemie waargenomen met vancomycine-resistente enterococcon (VRE). In april 2000 heeft zich een tweede VRE uitbraak voorgedaan. De prevalentie (percentages) MRSA infecties is tot 1997 zeer laag geweest, 0,2-0,3% van de *S. aureus* isolaten betroffen MRSA (zie fig.2). In 1998 bedroeg dit percentage 0,8% en in 1990 1,3%. Hoewel de prevalentie van MRSA nog steeds zeer laag is in Nederland, is de toename de laatste twee jaar groot, ca. een factor 5. Ook de percentages penicilline resistente *S. pneumoniae* nemen toe: in de periode van 1989-1997 langzaam van 0,4% tot 0,8%, gedurende de laatste twee jaar echter met een factor 2 tot 1,6% (zie fig.2). Deze gegevens zijn afkomstig van de door de RIVM uitgevoerde resistentiepeiling in de Streeklaboratoria voor de Volksgezondheid (zie ook bijlage 5).

Kort samengevat, binnen Europa bestaan er grote verschillen in de percentages resistentie en de eerste tekenen zijn zichtbaar dat Nederland niet gevrijwaard zal blijven van een toename in resistentie.

Ondanks de wijdverbreide (multi-)resistentie, zijn er wereldwijd weinig micro-organismen die onbehandelbaar zijn. Een belangrijke vraag is dus of meer resistentie

Figuur 2: Resistentieontwikkeling in Nederland van staphylococcen en pneumococcen gedurende de laatste 10 jaar. Percentage methicilline resistente staphylococceen-isolaties (links); Percentage penicilline resistente pneumococceen-isolaties (rechts).



aanleiding geeft tot meer volksgezondheidsproblemen. Voorzover dit morbiditeit, oftewel ziektelast, betreft lijkt dat het geval. Resistentie, zeker in een ziekenhuissetting, leidt tot langere opnameduur en hogere kosten. Ook wordt noodgedwongen vaak toevlucht genomen tot toxische, kostbaarder en minder werkzame middelen, waarbij de prognose van patiënten met ernstige infecties slechter is. Het meten van gezondheidseffecten van resistentie in de open bevolking is zeer moeilijk. In hoeverre ook de mortaliteit door resistentie toeneemt is onbekend.

#### 1.6 AFBAKENING VAN HET ONDERZOEKSTERREIN

In de adviesaanvraag wordt gesproken over antimicrobiële middelen, en dit betekent dat behalve middelen tegen bacteriële infecties (c.q. antibiotica), ook middelen tegen virale, schimmel en protozoaire infecties binnen het onderzoeksterrein vallen. Het is echter duidelijk uit de begeleidende stukken dat de antibioticaresistentie-problematiek als meest dringend wordt beschouwd. De Raad zal daarom prioriteit geven aan bacteriële resistentie, zonder de overige problematiek geheel buiten beschouwing te laten. Zo nodig kan in de in het vooruitzicht gestelde bredere adviesaanvraag over onderzoek naar infectieziekten hieraan nadere aandacht worden gegeven.

In de adviesaanvraag wordt verder gevraagd het advies te beperken tot het terrein van de humane gezondheid. Reden hiervoor is dat door het ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij (LNV) een inventarisatie is uitgevoerd naar onderzoek op het terrein van veterinair gebruik. De Raad is echter van mening dat resistentie die ontstaat binnen het agrarische (veeteelt en landbouw) compartiment en de betekenis ervan voor de humane geneeskunde, binnen de adviesaanvraag valt wanneer het gaat om bepaling van de mate waarin het kanaal tussen beide compartimenten openstaat, zoals verduidelijkt in 1.4. Onderzoek op dit terrein wordt daarom meegenomen in het advies, mede vanwege het feit dat ons land door de combinatie van intensieve veeteelt en een lage humane resistentie voor dergelijk onderzoek heel geschikt is.

In de Copenhagen Recommendations staat niet duidelijk dat preventie van transmissie van resistente stammen ook mogelijk is door middel van hygiënische maatregelen, met name in ziekenhuizen. Juist aan ziekenhuishygiëne wordt in Nederland veel aandacht besteed. De Raad zal derhalve tevens aandacht geven aan onderzoek op het terrein van de ziekenhuishygiëne.

#### 1.7 OPZET VAN HET ADVIES

De opzet van dit advies volgt de thema's van The Copenhagen Recommendations. In de hoofdstukken komen de achtergronden van deze thema's nader aan de orde en wordt een overzicht gegeven van de onderzoeksactiviteiten in Nederland, Europa en (waar mogelijk) mondiaal. Hoofdstuk 2 behandelt de surveillance van resistentie in micro-organismen. In hoofdstuk 3 komt de monitoring van gebruik aan de orde. Hoofdstuk 4 beschrijft de activiteiten op het terrein van stimuleren van Goed Gebruik. Hoofdstuk 5 geeft een overzicht van resistentieonderzoek in Nederland en internationale ontwikkelingen op het terrein van onderzoek naar het ontstaan van resistentie. Hoofdstuk 6 behandelt de effecten van preventiemaatregelen. In hoofdstuk 7 worden de conclusies samengevat en worden aanbevelingen gedaan ten aanzien van te stimuleren onderzoek in Nederland, alsmede organisatorische, infrastructurele en financiële randvoorwaarden.



## 2 SURVEILLANCE VAN RESISTENTIE

The Copenhagen Recommendations stellen: “Het verzamelen van gegevens van goede kwaliteit is essentieel om klinisch en epidemiologisch relevante informatie te verkrijgen. Met zulke informatie kunnen interventie-maatregelen onderbouwd worden, zoals het ontwikkelen van richtlijnen. Europees gecoördineerde surveillance systemen dienen ontwikkeld te worden, zodanig dat trends in antimicrobiële resistentie in bacteriën van dierlijke en humane origine zichtbaar worden. Medische en veterinaire samenwerking zal cruciaal zijn. Alle lidstaten dienen actief deel te nemen.”

### 2.1 KWALITEIT VAN GEGEVENS VOOR SURVEILLANCE

Om epidemiologisch

gegevens essentieel. Hierbij gaat het om standaardisatie van:

1. gevoeligheidscriteria (het onderscheid tussen gevoelig en ongevoelig, de zgn. breekpunten) en
2. in vitro gevoeligheidsbepalingen of -testen.

Ad 1. In Nederland worden niet overal dezelfde breekpunten gehanteerd, zodat het ene laboratorium een isolaat als R (dus resistent) kan bestempelen en het andere als S (dus gevoelig). Wanneer er een duidelijke dichotomie is tussen resistent en gevoelig (zoals bij Gram-negatieve bacteriën) en de breekpunten hoog liggen, zijn de echt resistente micro-organismen goed aan te geven. Bij hoog liggende breekpunten worden verschuivingen in gevoeligheid echter pas later opgemerkt. Doorgaans is de predictie van klinisch falen bij resistentie beter dan de predictie van herstel bij gevoeligheid van de bacterie.

Er bestaat aanzienlijk verschil van inzicht over de bepaling van breekpunten tussen de Amerikaanse (richtlijnen van de National Committee of Clinical Laboratory Standards (NCCLS)) en de Europese landen, die ook onderling weer verschillen. In Nederland heeft de Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (CRG) onder auspiciën van de Vereniging van Infectieziekten (VvI) en de Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie (NVMM) zich sinds 1971 gebogen over de methoden en standaarden van gevoeligheidsbepalingen. De CRG is recent met aanbevelingen over breekpunten gekomen, die gelden voor antibiotica die in Nederland worden voorgeschreven. Hierin zijn verdisconteerd farmacologie van het antibioticum, de microbiologische gegevens van micro-organismen, de in Nederland gebruikelijke dosering, en het verwachte klinische effect. Deze komen uit op een soort grootste gemene deler van allerlei breekpunten in Europa en de VS: voor de grens voor gevoeligheid (S-breekpunten) zitten de waarden vaak in de buurt van de NCCLS; de grens voor resistentie (R-



breekpunten) zijn, zoals elders in Europa, echter veel lager dan in de VS. Dat betekent dat in de VS meer bacteriestammen langer als gevoelig worden beschouwd.

Binnen Europa is er sinds 1997 een commissie die zich bezighoudt met gevoeligheids-criteria, de European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST), die ressorteert onder de European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). De bedoeling is dat EUCAST tot toenadering, harmonisatie en uiteindelijk Europese richtlijnen leidt en binnen Europa een vergelijkbare status krijgt als de NCCLS.

Vooralsnog worden binnen Nederland deels de CRG-richtlijnen gebruikt, deels de NCCLS richtlijnen (mede vanwege aanschaf van automatische test-apparatuur die staat ingesteld op Amerikaanse waarden) en deels richtlijnen van diverse herkomst. In de literatuur wordt veelal gebruik gemaakt van de Amerikaanse (NCCLS) standaard voor resistentie.

ad 2. T.a.v. in vitro gevoeligheidsbepalingen bestaat in Nederland geen verplichting om volgens dezelfde standaard laboratoriumbepalingen te verrichten. Door de verschillende, vaak kwalitatieve, testmethoden, die routinematig in gebruik zijn (handmatig, apparaat) kunnen uitslagen tussen plaatsen in Nederland verschillen. Een kwalitatieve test is overigens wel afgeleid van kwantitatieve gegevens. Dit betekent niet dat de medische microbiologie in Nederland slecht is, integendeel. Van alle laboratoria wordt vier keer per jaar de kwaliteit van testen gecontroleerd door de Stichting Kwaliteitscontrole Medisch Microbiologische Laboratoria (SKMM). Als de criteria goed gehanteerd worden en als de MIC-bepaling of de afgeleide kwalitatieve bepaling goed geïnterpreteerd wordt is het in orde, ook als andere breekpunten worden gebruikt omdat consensus hierover ontbreekt.

Gestandaardiseerde kwantitatieve gevoeligheidstesten, zoals aanbevolen door de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB, zie 2.3)<sup>6</sup>, die van essentieel belang zijn voor een robuuste surveillance, zijn op dit moment bij lange na niet overal ingevoerd. Daardoor kán Nederland niet aanleveren aan de WHO-database met antibioticaresistentie gegevens (zie bijlage 5): hierin worden alleen kwantitatieve MIC gegevens opgenomen t.b.v. de betrouwbaarheid. Landelijke implementatie van de SWAB adviezen lijkt momenteel niet haalbaar. De oorzaak hiervan is niet alleen dat veel beroepsbeoefenaren vinden dat de huidige manier voldoet, maar ook dat de budgettering van ziekenhuizen het dure kwantitatief testen vaak niet toelaat.

Het is onbekend of het gebrek aan standaarden klinische consequenties heeft. Voor de behandeling van de individuele patiënt lijken deze gering. Voor landelijke surveillance (epidemiologie en informatievoorziening in regio's) is dit gebrek wel degelijk een probleem omdat geen exacte gegevens te berekenen zijn.

## 2.2 NEDERLANDSE SURVEILLANCE ACTIVITEITEN

Geïventariseerd is welke instellingen zich bezighouden met de surveillance van resistentie in de drie compartimenten. De resultaten zijn opgenomen in tabel 1. Een uitgebreide beschrijving van de activiteiten van deze instellingen is opgenomen in bijlage 5.

Tabel 1 *Overzicht Nederlandse surveillance activiteiten*

Surveillance van resistentie	humaan intramuraal	humaan extramuraal	agrarisch
Nederland	UMC St Radboud RIVM- Streeklaboratoria RIVM- overig AMC	UM (EMAR project i.s.m. EUR/RUG) RIVM- Streeklaboratoria RIVM- overig	GD ID-DLO/ RIVM UM (project)

RIVM = Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; Resistentiepeiling Streeklaboratoria sinds 1989 m.m.v. 8 streeklaboratoria; RIVM- overig = surveillance Mycobacterium tuberculosis; Neisseria gonorrhoea (inmiddels gestopt); Salmonella/Campylobacter; AMC Amsterdam = surveillance meningitis veroorzakers; UMC St Radboud Nijmegen = intramurale surveillance sinds 1995 op acht pathogenen afkomstig uit 11 ziekenhuizen van afdelingen met een hoge antibiotica selectiedruk; GD = Gezondheidsdienst voor Dieren; ID-DLO = ; UM = Universiteit Maastricht; EMAR = Extramuraal monitoring antibioticaresistentie; EUR = Erasmus Universiteit Rotterdam; RUG = Rijksuniversiteit Groningen.

Uit de tabel blijkt dat intramurale surveillance van resistentie op redelijk grote schaal plaatsvindt. Hierin zijn de belangrijkste ziekteverwekkers waar resistentie optreedt opgenomen. De surveillance vanuit het UMC St Radboud is geheel gericht op intramurale resistentie. Met behulp van de Resistentiepeiling Streeklaboratoria wordt het voorkomen van resistentie zowel in de open bevolking als intramuraal bepaald. Het is niet mogelijk onderscheid te maken tussen in het ziekenhuis of in de open bevolking opgelopen infecties, hoewel de herkomst van de isolaten wel enige informatie biedt. De extramuraal resistentie surveillance is projectmatig. Structurele extramuraal gegevens zijn dus niet beschikbaar. Dit is opmerkelijk gezien de organisatiegraad van de eerstelijns gezondheidszorg in Nederland.

De ziekteverwekker *Chlamydia trachomatis* is niet opgenomen in een surveillance. De reden hiervoor is dat *C. trachomatis* moeilijk kweekbaar is en daarom niet routinematig wordt gekweekt. Voor *Helicobacter pylori* zijn er sinds 1996 beperkte en incomplete resistentiepeilingen gedaan (RIVM i.s.m. vijf Streeklaboratoria). Door het op grote

schaal gebruik van combinaties van antibiotica, vaak zonder vooraf afname voor kweek, is de verwachting dat op korte termijn resistentieproblemen ontstaan. Uitgebreidere *Helicobacter* surveillance is derhalve aan te raden.

De surveillance van resistentie in het agrarische compartiment loopt o.a. in een samenwerking tussen ID-DLO en RIVM (sinds drie jaar). Hierbij wordt de resistentie bepaald van de normale darmflora van varkens en vleeskuikens voor antibiotica, alsmede de resistentie van uit zieke mensen geïsoleerde voedselpathogenen tegen dezelfde antibiotica. Het ministerie van LNV financiert een deel van de materiaalkosten. Hoewel daarover geen duidelijkheid bestaat, gaat de Raad ervan uit dat deze surveillance structureel van aard zou moeten zijn, naast de gegevens die gegenereerd worden door de Gezondheidsdienst voor Dieren.

### 2.3 ONTWIKKELINGEN VOOR DE TOEKOMST

*Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB, zie verder bijlage 7)*

De Werkgroep “Resistentiesurveillance” van de SWAB heeft als doel de doelmatigheid van de surveillance in Nederland te stimuleren. De werkgroep heeft een *SWAB Standaard Resistentiesurveillance* ontwikkeld die beoogt de kwalitatieve randvoorwaarden vast te leggen waaraan resistentiesurveillance moet voldoen. De standaard bestaat uit een kerntekst met als bijlagen een moedertabel, een overzicht van concentratiereeksen van antibiotica en referentiestammen (gebaseerd op de NCCLS- richtlijnen), en een ESCMID- document over gevoeligheidsbepalingen. De invoering van de standaard is momenteel in discussie bij het veld.

De werkgroep heeft tevens het onderwerp “Prioritering van de surveillance activiteiten in Nederland” in discussie. Inmiddels is dit uitgemond in het SARIN (Surveillance van Antibiotica Resistentie in Nederland) projectvoorstel, dat humane en diergeneeskundige surveillance activiteiten combineert. De SWAB stelt voor om een aantal van de huidige surveillance activiteiten te continueren en andere uit te breiden of te initiëren, zodanig dat een landelijk dekkend systeem ontstaat op diergeneeskundig, humaan intramuraal en extramuraal terrein. Een samenvatting van SARIN is opgenomen in bijlage 5.

*Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS)*

ISIS, dat wordt geacht een nationaal bereik te krijgen, is op dit moment de enige surveillance in Nederland met een landelijke signaleringsvisie. De gegevens van de streeklaboratoria, die nu ca. 25% van Nederland bestrijken, worden op termijn allemaal on-line op ISIS aangesloten. De eisen die aan ISIS worden gesteld zijn duurzaamheid

en snelheid. Om de duurzaamheid te garanderen is het van belang dat er snel feed-back gegeven wordt, de snelheid van invoering vereist weer andere keuzen.

Het is uniek dat een dergelijk omvangrijk systeem geheel vanuit de publieke gezondheidszorg gefinancierd wordt. Probleem is echter dat ISIS vooralsnog een plan is dat uitgebouwd en geïmplementeerd moet worden. Kwesties die spelen bij het operationeel maken van ISIS zijn: eigendomsrecht van gegevens (discussies hierover zijn onlangs afgerond), technische (computer) problemen en capaciteitsproblemen (menskracht en geld). Het tempo van invoering is mede daarom niet maximaal geweest en het is niet waarschijnlijk dat de snelheid kan worden opgevoerd.

Op nationaal niveau hebben de Medisch Microbiologische laboratoria zich in samenspraak met het RIVM gecommitteerd aan ISIS. De vraag is of ISIS een meerwaarde heeft voor resistentiesurveillance t.o.v. huidige peilstations in de streeklaboratoria.

#### 2.4 INTERNATIONALE SURVEILLANCE ACTIVITEITEN

Een overzicht van surveillance activiteiten die in Europa en wereldwijd plaatsvinden staat samengevat in tabel 2. Surveillances die zich in principe op één micro-organisme richten zijn buiten beschouwing gelaten. Een uitgebreide beschrijving van deze surveillances is opgenomen in bijlage 5, inclusief een verklaring van de acroniemen.

Bij de tabel worden twee opmerkingen gemaakt:

- S Het aantal verschillende surveillances dat momenteel in uitvoering is, is groot. Opvallend is dat de EU verscheidene surveillances (mee)financiert. Financiering komt voor een deel van het Directoraat Generaal (DG) Gezondheids- en consumentenbescherming en DG Landbouw, maar voor het merendeel van DG Onderzoek. Blijkbaar is de coördinatie niet zodanig dat gekeken wordt naar overlappende activiteiten: afstemming ontbreekt. Ook de farmaceutische industrie is betrokken bij verschillende surveillances.
- S Uit de tabel blijkt dat wereldwijd alleen van het WHO-Antibiotic Resistance Monitoring (ARM)-programma en van TSN (The Surveillance Network) in samenwerking met de Centers for Disease Control de continuïteit op langere termijn is gegarandeerd. Naast deze programma's, die het wereldwijde en Amerikaanse perspectief vertegenwoordigen, zou EARSS (Nederlandse projectleiding) kunnen uitgroeien tot een degelijk Europees initiatief.

Tabel 2 *Overzicht internationale surveillance* (Bron: overzicht van Monnet<sup>7</sup>)

1998	naam	vanaf	s/r	financiering	continu?
EU humaan publiek	EARSS*	1998	s	EU-DG GCB <sup>1</sup>	?
	ESAR	1998	s	EU-DG Onderzoek	?
	ENARE*	1996	s/r	EU-DG	nee
	ESGARS	1998	s/r	Onderzoek?	?
	Harmony	5000	s/r	ESCMID EU-DG Onderzoek	nee
EU humaan privaat	-				
wereld humaan publiek	ARM	1997	s	WHO	ja
	INSPEAR	1998	s/r	CDC	ja
wereld humaan privaat	SENTRY	1995?	s	Farm.ind. (BMS)	nee
	Alexander	1992	s	Farm.ind.	?
	Artemis	1996	s	Farm.ind.	?
	TSN	1992	s	Industrie (MRL)	ja
EU agrarisch publiek	ARBA	1998	s	EU-DG Landbouw	nee
EU agrarisch privaat	E. faecium Animals	1999	s	FEFANA	nee

s = surveillance, r = research, \* Nederlandse projectleiding.

<sup>1</sup> DG GCB staat voor DG Gezondheids- en consumentenbescherming.

## 2.5 CONCLUSIES

1. In Nederland worden niet overal dezelfde *breekpunten* gehanteerd, zodat het ene laboratorium een isolaat als R (dus resistent) kan bestempelen en het andere als S (dus gevoelig). Tevens bestaat er aanzienlijk verschil van inzicht over de keuze van breekpunten tussen de VS en de Europese landen, die ook onderling weer verschillen. Door de verschillende, vaak kwalitatieve, *testmethoden*, die routinematig in gebruik zijn (handmatig, apparaat) kunnen uitslagen op plaatsen in Nederland van elkaar verschillen. Daardoor kan Nederland geen antibioticaresistentie-gegevens aanleveren aan de WHO-database, omdat hierin alleen kwantitatieve MIC gegevens worden opgenomen.

2. Overeenstemming over uniforme gevoeligheidscriteria en standaardisatie van in vitro testen, ook op Europees niveau, is cruciaal voor het kunnen vergelijken van antibiotica-

resistentie-cijfers en is noodzakelijk voor surveillances met een landelijke, Europese of wereldwijde (WHO) opzet. De aanbevelingen van de CRG (over breekpunten) en SWAB (over gestandaardiseerde kwantitatieve gevoeligheidstesten) verdienen alle mogelijke ondersteuning.

3. In Nederland loopt een behoorlijk aantal surveillances op diverse terreinen (intramuraal, agrarische sector), soms als onderdeel van Europees opgezette surveillances. Wat ontbreekt zijn herkenbare extramurale gegevens.

4. De enige surveillance in Nederland waar een landelijke signaleringsvisie achter zit is ISIS, dat echter vooralsnog een plan is dat uitgebouwd en geïmplementeerd moet worden. ISIS biedt geen oplossing voor het verkrijgen van herkenbare extramurale gegevens.

5. Ook in Europa en wereldwijd vindt een groot aantal surveillances plaats. Opvallend is dat de EU verschillende surveillances (mee)financiert, evenals de farmaceutische industrie.

6. De rijpheid van de verschillende initiatieven t.a.v. surveillances is niet vergelijkbaar. Er is veel overlap en gefragmenteerd onderzoek, weinig integratie en coördinatie en weinig structurele financiering. Interpretatie van complete surveillance gegevens met een vertaalslag naar beleid ontbreekt.

7. Aan de enige surveillances waarvan de continuïteit op langere termijn gegarandeerd is, doet Nederland niet mee. Aan de WHO-surveillance (ARM) kan niet meegedaan worden (zie ook punt 1 en 2). Aan TSN van het bedrijf MRL wil Nederland niet meedoen vanwege het commerciële karakter ervan. Toch zou de wenselijkheid van public-private partnerships nader onderzocht kunnen worden. Naast deze programma's, die het wereldwijde en Amerikaanse perspectief vertegenwoordigen, zou EARSS (Nederlandse projectleiding) kunnen uitgroeien tot een degelijk Europees initiatief.

8. De Raad is van mening dat in Nederland een unieke situatie bestaat die ons land in staat zou moeten stellen een belangrijke internationale rol te spelen. De absolute voorwaarde daarvoor is wel dat de nationale organisatie structureel op orde moet worden gebracht, zodat deze internationaal compatibel is. De kennis en bereidheid van de veldpartijen om dit tot stand te brengen is zeker aanwezig, maar keuzen en beslissingen dienen door de overheid ondersteund en gefaciliteerd te worden.



### 3 MONITORING VAN GEBRUIK

The Copenhagen Recommendations stellen: “Verschillen in de tijd en tussen landen in de hoeveelheid gebruikte antimicrobiële middelen kunnen belangrijke aanwijzingen zijn voor nader onderzoek. Iedere lidstaat moet in staat zijn gedetailleerde gegevens over de consumptie door dieren en mensen van antimicrobiële middelen alsmede het gebruik in aquacultuur en horticultuur te verzamelen. Dit betreft verstrekkingen van (ziekenhuis)apotheken voor humaan gebruik en gebruik voor therapie en groeibevordering in dieren. In dit verband dient de EU een strategie te ontwikkelen die transparantie en vergelijkbaarheid tussen (nationale) databestanden bevordert. Politieke en financiële ondersteuning zal nodig zijn om informatie over specifieke patiënten en voorschrijfgedrag in (multi-)nationale databestanden te registreren om hiermee goed gebruik te kunnen analyseren.”

#### 3.1 INVENTARISATIE

Geïnterviewd is welke organisaties zich bezighouden met de monitoring van antibioticagebruik in de drie compartimenten. De resultaten zijn opgenomen in tabel 3. Een uitgebreide beschrijving van de activiteiten van deze organisaties is opgenomen in bijlage 6. Op basis van deze inventarisatie en achtergrondgegevens (zie bijlage 6) wordt onderstaand de monitoring van antibioticagebruik beschreven.

Tabel 3 *Overzicht monitoring van gebruik*

Monitoring gebruik	humaan intra-muraal	humaan extramuraal	agrarisch
Nederland	Apotheker Janknegt SFK (jan 2000) IMS	SFK GIP IMS	FIDIN (therapeutisch) NEFATO (AMGB)
Europa	ESAP (project EU) ESGAP		Bootman-II (AMGB)

SFK = Stichting Farmaceutische Kengetallen; GIP = Geneesmiddelen Informatie Project - College van Zorgverzekeringen; IMS = International Medical Services; ESAP = European Strategy for Antibiotic Prophylaxis; ESGAP = European Study Group on Antibiotic Policies; FIDIN = Fabrikanten en Importeurs van Diergeneesmiddelen in Nederland; NEFATO = Nederlandse Fabrikanten van Voeder Toevoegingen; AMGB = Antimicrobiële Groeibevorderaar.



### 3.2 HUMAAN

Er zijn zeer beperkte gegevens over *intramuraal* *humaan* antibioticagebruik. De weinige gegevens die er zijn komen uit Nederland, dat als gidsland geldt op dit terrein. Sinds januari 2000 brengt de SFK ook het intramurale gebruik in kaart. SFK wordt gesubsidieerd door VWS.

Gegevens over *humaan extramuraal* antibioticagebruik in Nederland zijn in ruime mate voorhanden. Per recept wordt de aflevering bijgehouden van soort geneesmiddel (artikelnummer), de Defined Daily Dosis (DDD), leeftijd en geslacht, alsmede het gebied waar de aflevering heeft plaatsgevonden. Van deze gegevens zijn de bijbehorende medische indicaties niet bekend.

Voor onderzoeksdoeleinden liggen er bij de grote extramuraal databestanden met gebruiksgegevens (GIP en/of SFK) nog vele mogelijkheden. Vooral nog zijn deze gegevens niet direct - want alleen op aanvraag - zichtbaar en toegankelijk voor onderzoek. Met de operationalisering hiervan kan nog veel informatie beschikbaar komen.

Het koppelen van gebruiksgegevens aan isolaten (oftewel patiënten) is nuttig t.b.v. een snel 'early warning' systeem voor opduikende resistentiestammen. Momenteel kan niet onderzocht worden of verschuivingen in gebruik effect hebben op resistentie ontwikkeling.

Europees staat het monitoren van gebruik nog in de beginfase. Hierbij zijn de beroepsbeoefenaren, verenigd in ESCMID, het meest actief. Hieronder ressorteren verschillende working parties en study groups. Eén van die erkende study groups is ESGAP, die onlangs op initiatief van Nederland van start is gegaan<sup>8</sup>.

### 3.3 AGRARISCH

Monitoring van gebruik in de agrarische sector vindt plaats, maar nog niet erg systematisch. Er bestaat vooral inzicht in het diergeneeskundig gebruik in relatie tot resistentie in Nederland, dat op instigatie van FIDIN onderzocht wordt. Europees gezien zijn er gegevens over het gebruik van AMGB's bij de NEFATO. De bereidheid van deze koepels van fabrikanten tot samenwerking met de humane sector is groot.

Het ministerie van LNV heeft twee projecten m.b.t. monitoring van gebruik gefinancierd (zie ook bijlage 6). Het eerste betreft een project om vast te stellen of een gedeeltelijk verbod op gebruik van antibiotica als diervoeder-additief een toename laat zien van therapeutisch antibioticagebruik. Vanuit het oogpunt van resistentie zou dit een ongewenste situatie veroorzaken. Het tweede betreft een project dat het effect van weglaten van AMGB's in het voer van vleesvarkens onderzoekt, teneinde in kaart te

brengen wat onder Nederlandse omstandigheden verwacht kan worden bij een gedeeltelijk of totaalverbod op gebruik van antibiotica als AMGB.

Er bestaat weinig inzicht in de hoeveelheid gebruik bij kleine huisdieren, gewasbescherming en de aquacultuur. De aard van dit gebruik wordt in bijlage 6 beschreven, omdat het op enigerlei wijze selectie van humane commensalen of pathogenen zou kunnen beïnvloeden.

Tenslotte zijn er meer gebieden waar antimicrobiële middelen gebruikt worden voor doelen die niet voor de hand liggen (“unsuspected consumption”), zoals in cosmetica (shampoo’s), houtconserveringsmiddelen, brandstofopslagtanks, waardoor onbedoelde en onverwachte selectie van resistentie op kan treden. Ook bestaat er weinig inzicht in co-selectie van antibioticaresistentie door niet-antibiotica (‘unsuspected selection’), zoals door bepaalde desinfectantia.

#### 3.4 GEÏNTEGREERDE MONITORING

Op populatieniveau is integratie van humaan en agrarisch gebruik van belang om de relatie tussen gebruik en resistentie transparant te maken. Inzicht in correlaties tussen gebruik en ontwikkelingen in resistentie is mogelijk door integratie van gegevens over resistentiesurveillance en monitoring van gebruik, zoals blijkt in Denemarken en Finland.

In Denemarken is in 1995 het Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme gestart. De resultaten van dit programma worden ieder jaar gepubliceerd onder de naam DANMAP<sup>9</sup>. Hierin worden gegevens gepresenteerd over antimicrobiële resistentie in bacteriën van nutsdieren, voedsel en mensen. Het dient om het vóórkomen van antibioticaresistentie in deze reservoirs te kunnen volgen en vergelijken. DANMAP rapporteert ook gegevens over het gebruik van antimicrobiële middelen in mens en dier en over correlaties tussen het gebruik en ontwikkelingen in resistentie. Daarnaast ontplooit het programma een aanzienlijke onderzoeksactiviteit, die echter niet zichtbaar is in de publicatie van DANMAP zelf.

In Finland is na de EU-conferentie “The Microbial Threat” die de Copenhagen Recommendations voortbracht, een vergelijkbaar initiatief als in Denemarken genomen (FINRES 1999<sup>10</sup>).

Vooruitlopend op de aanbevelingen is aan te raden ook in Nederland geïntegreerde gegevens te publiceren van resistentie en gebruik in de diverse humane en agrarische compartimenten, inclusief trends, standaardisatie, resistentiemechanismen, risicofactoren, epidemiologie en modellering.



## 4 STIMULEREN VAN GOED GEBRUIK

The Copenhagen Recommendations stellen: “Om het gebruik van antimicrobiële middelen door zowel voorschrijvers (voor mens en dier) als gebruikers te verbeteren, is het van belang beiden van goede informatie te voorzien. Overigens moeten antimicrobiële middelen alleen op recept verkrijgbaar zijn. In ziekenhuizen dienen multidisciplinaire infectie-teams geïntroduceerd te worden die in overleg met behandelaars de beste behandelwijze, volgens vastgestelde richtlijnen, dwingend kunnen voorschrijven. Dergelijke teams zouden in de open bevolking eveneens een rol kunnen spelen in instellingen waar m.n. ouderen en kinderen verblijven. Richtlijnen voor goed gebruik zijn noodzakelijk voor alle geledingen van de medische en veterinaire praktijk. Verder zou het aantal diagnostische testen voor infectieziekten moeten toenemen, evenals de toegankelijkheid ervan. Over het gebruik van antimicrobiële middelen als groeibevorderaar bestaat verdeeldheid. Een meerderheid zou deze willen vervangen door veiliger, niet-antimicrobiële alternatieven, terwijl anderen eerst een volledige risico-analyse zouden willen uitvoeren alvorens verder beslissingen te nemen.”

### 4.1 INVENTARISATIE

Geïnterviewd is welke organisaties zich bezighouden met het stimuleren van Goed gebruik in de drie compartimenten. De resultaten zijn opgenomen in tabel 4. Een uitgebreide beschrijving van de activiteiten van deze organisaties is opgenomen in bijlage 7. Op basis van deze inventarisatie en achtergrondgegevens (zie bijlage 7) wordt onderstaand de stimulering van Goed gebruik beschreven.

### 4.2 HUMAAN

De richtlijnontwikkeling in Nederland is ver gevorderd. Het NHG heeft standaarden voor extramuraal (huisartsen) en deels transmuraal gebruik, waarin goed gebruik van antibiotica nagestreefd wordt. De SWAB ontwikkelt specifiek antibiotica-richtlijnen voor intramuraal gebruik en deels transmuraal. Ook het CBO heeft infectieziekten richtlijnen (incl. antibiotica), die deels overlappen met die van NHG. Er dient naar gestreefd te worden deze richtlijnen op de overgangsgebieden naadloos op elkaar aan te sluiten. Verder wordt in het Farmaceutisch Kompas en het Informatorium Medicorum aandacht besteed aan voorschrijfgedrag en formularia.

Tabel 4 *Overzicht Stimulering Goed gebruik*

Goed Gebruik	humaan intramuraal	humaan extramuraal	agrarisch
Nederland	SWAB (antibiotica) CBO (algemeen) CvZ (Kompas) KNMP (formularia)	NHG (algemeen) CvZ (Kompas) KNMP (formularia)	KNMD (werkgroep)
Europa	ESGAP EMEA (CPMP)	EMEA (CPMP)	EMEA (CVMP)

SWAB = Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid; CBO = Centraal Begeleidingsorgaan Intercollegiale Toetsing; NHG = Nederlands Huisartsen Genootschap; CvZ = College voor Zorgverzekeraars; KNMP = Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie; KNMD = Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde, Werkgroep Veterinair AntibioticaBeleid; ESGAP = European Study Group on Antibiotic Policies; EMEA = The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; CPMP = Committee for Proprietary Medicinal Products; CVMP = Committee for Veterinary Medicinal Products.

Goed gebruik is meer dan het ontwikkelen van richtlijnen; het gaat ook om de implementatie en bewaking ervan. De implementatie van NHG- richtlijnen verloopt relatief goed. Ook via het farmacotherapeutisch overleg (FTO en FTTO) vindt implementatie van richtlijnen plaats. De belangrijke functie die in Nederland aan de eerste-lijn gezondheidszorg wordt toegekend wordt hiermee zichtbaar. Over de implementatie van SWAB-richtlijnen is minder bekend, maar zij bestaan ook minder lang.

De in de Copenhagen Recommendations genoemde intramurale multidisciplinaire infectieteams bestaan al in Nederland en zouden een rol kunnen hebben bij de implementatie van SWAB-richtlijnen. In deze teams zouden ziekenhuisapotheker, medisch microbioloog en zo mogelijk de klinisch infectioloog betrokken moeten worden bij de begeleiding van de antibiotica-prescriptie. Een belangrijk onderdeel hiervan betreft het stroomlijnen van de therapie, c.q. het zo snel mogelijk omzetten van breed-spectrum naar smal-spectrum middelen. De gevoeligheidsrapportage van de medisch microbioloog, de farmaceutische gebruikscijfers alsmede de gegevens van de werkvloer vormen de basis bij de bepaling van hun beleid.

De SWAB, die beoogt de kwaliteit van het antibioticagebruik in Nederland te optimaliseren, is een goed initiatief. De infrastructuur hiervan moet worden geconsolideerd.

#### 4.3 AGRARISCH

Niet-humaan goed gebruik kan sterk verbeterd worden. Er bestaat een diergeneeskundig formularium, dat niet optimaal gebruikt wordt.

#### 4.4 EUROPA

Op papier is de situatie in Nederland uitstekend geregeld en deze zou als voorbeeld kunnen dienen voor Europa, bijv. door Engelse vertalingen te maken van bestaande richtlijnen (NHG, SWAB, WIP) en deze buiten Nederland te verspreiden. Ook de (ideële) werkgroep ESGAP is een manier om in Europa goed gebruik te faciliteren en de Nederlandse ervaring te verspreiden.

EMEA is als Europese autoriteit voor de toelating tot de markt van nieuwe geneesmiddelen voor fabrikanten van zowel humane als veterinaire antibiotica van groot belang. De activiteiten die EMEA onderneemt, m.n. op het terrein van indicatiebepaling en resistentiepatronen, dienen zoveel mogelijk ondersteund te worden. Dat gebeurt deels al omdat Nederland daar een actieve rol in speelt. Een probleem is dat de strengere dossier-eisen echter niet gelden voor de reeds op de markt zijnde middelen.



## 5 ONDERZOEK NAAR ANTIBIOTICA-RESISTENTIE

The Copenhagen Recommendations stellen: “Er bestaat een grote noodzaak om onderzoeksprogramma’s op te zetten, die erop gericht zijn antibiotica-resistentie (én de controle erop) beter te begrijpen. De effecten van maatregelen voor mensen en dieren alsmede de kosteneffectiviteit van deze maatregelen dienen onderdeel te zijn van dergelijk onderzoek. De EU, lidstaten en nationale organisaties voor wetenschappelijk onderzoek worden verondersteld onderzoek naar antibioticaresistentie prioriteit te maken”.

### 5.1 ONDERZOEK IN NEDERLAND

Om te bepalen hoeveel en welk onderzoek er aan de Nederlandse universiteiten wordt gedaan naar antibiotica-resistentie is een inventarisatie gedaan met behulp van een literatuursearch. Hiertoe is gebruik gemaakt van de PubMed database. De gedetailleerde resultaten van dit onderzoek staan vermeld in bijlage 8. Het gaat bij deze inventarisatie niet om een inhoudelijk oordeel, maar om het in kaart brengen van de aard van de gebieden van antibioticaresistentie onderzoek; van de continuïteit van dit onderzoek; van het opsporen van lacunes en van de vraag of de onderzoeksexpertise op dit terrein voldoende garantie biedt om eventuele “outbreaks” in open bevolking of ziekenhuis adequaat te signaleren en onderzoeken.

In het onderzoek naar antibioticaresistentie zijn in principe drie aggregatieniveaus te onderscheiden: op het basale niveau (I) wordt in de meeste microbiologische laboratoria “bug and drug” onderzoek gedaan. Dat wil zeggen: kweken/identificeren van de ziekteverwekkers en gevoeligheidsbepalingen voor diverse (ook nieuwe) antibiotica-middelen. Dit geeft beperkt inzicht in de epidemiologie. Op het tweede aggregatieniveau (II) wordt alles wat er aan output komt verzameld en vertaald. Hiermee kan een redelijk compleet c.q. representatief epidemiologisch beeld geschetst worden. De resistentiepeilingen in de streeklaboratoria zijn hiervan een voorbeeld. Overigens wordt er in Nederland vrij veel geïnventariseerd, maar niet altijd voldoende op elkaar afgestemd. Op het derde aggregatieniveau (III) wordt onderzoek gedaan naar mechanismen van resistentie op moleculair niveau.

Ad I: Gevoeligheidstesten voor een groot aantal organismen en antibiotica worden in vrijwel ieder medisch microbiologisch laboratorium in ziekenhuizen uitgevoerd. Het grootste deel van dit onderzoek is routinematig van aard en wordt doorgaans niet uit publieke onderzoeksgelden gefinancierd. Dergelijk onderzoek is niet direct onderwerp van dit advies. Daarnaast werd traditioneel veel van het onderzoek naar gevoeligheidsbepalingen voor nieuwe middelen en varianten van bestaande middelen



door de farmaceutische industrie gefinancierd. Nu het aantal middelen dat getest moet worden afneemt, droogt deze bron ook op en komt ook het onderzoek onder II, dat door de farmaceutische financiering mede mogelijk was, onder druk te staan.

Ad II: Onder dit tweede aggregatieniveau valt veel van het onderzoek, dat met name wordt verricht bij de afdelingen medische microbiologie en infectieziekten van de Nederlandse universitaire centra, maar ook bij onderzoekinstellingen als RIVM en ID-DLO. Dergelijk onderzoek wordt voor het grootste deel gefinancierd uit de eerste geldstroom. Bij dit onderzoek kunnen de volgende aandachtspunten onderscheiden worden:

a) Moleculaire diagnostiek - eveneens voor een groot aantal organismen. Moleculaire diagnostiek wordt niet routinematig gedaan omdat de kosten hiervan niet door verzekeraars worden vergoed. Expertise in moleculaire diagnostiek is echter van belang voor betrouwbare diagnostiek en deze wordt in Nederland doorgaans snel overgenomen vanuit het buitenland.

b) Transmissie en verspreiding van resistentie. Dit onderzoek wordt gedaan in veel verschillende settings (o.a. ziekenhuis, ICU, open bevolking, verpleeghuizen, veehouderij) en verschillende groepen van aandoeningen worden bestudeerd. Voor dit onderzoek is moleculaire diagnostiek (zie a) cruciaal.

c) Epidemiologie - op basis van gegevens verzameld onder a) en b) worden vervolgens determinanten van resistentieontwikkeling, risicofactoren voor verspreiding en consequenties voor behandeling en zorg bestudeerd, al dan niet leidend tot waarschuwendende signalen in algemene zin, maar ook leidend tot acties (zie d).

d) Beleidsmatige acties zoals surveillance, richtlijnen, preventie van ziekenhuisinfecties op basis van a), b) en c).

De verschillende aandachtspunten, zoals benoemd onder a-d, behoren alle bij één of meer centra tot de standaard onderzoeksmogelijkheden

Ad III: Onderzoek naar mechanismen van resistentie en methoden-ontwikkeling. Het gaat in Nederland om kleinschalig bacterieel resistentie-onderzoek, epidemiologische modellering, onderzoek naar *Helicobacter* en viraal (HIV) mechanistisch onderzoek.

Het onderzoek dat in Nederland wordt verricht naar antibiotica-resistentie valt op basis van de literatuur-search (zie bijlage 8) in samenvatting als volgt te beschrijven, waarbij zij opgemerkt dat deze 'shortlist' niet de pretentie heeft volledig te zijn. Aangegeven wordt tevens op welk aggregatieniveau dit onderzoek zich afspeelt.

UM: relatie veterinair/humaan (II); extra- en intramurale epidemiologie (II).

VU: ziekenhuisinfecties en -hygiëne (II); *Helicobacter* resistentie (III).

LUMC: ziekenhuisinfecties en -hygiëne (II); moleculaire epidemiologie, o.a. *Acinetobacter* (II en III).

- UMCU: gevoeligheidstesten (I); surveillance (moleculaire) diagnostiek (II),  
mathematische epidemiologie (II); HIV (III).
- EUR: moleculaire diagnostiek (II); staphylococce verspreiding (II); enterococce,  
pneumococce en campylobacter (II); virus, o.a hepatitis en influenza (II),  
effecten antibioticumbeleid.
- UMC/St Radboud: richtlijnen (II); epidemiologie van ziekenhuisinfecties en hygiëne  
(II); resistentie schimmels (II); enterohaemorrhagische E.coli (II),  
antibioticabeleid (II).
- RIVM: surveillance's, o.m. pneumococce, gonococce, mycobacteriën,  
Salmonellae, Campylobacter spp., Haemophilus influenzae, staphylococce  
(II); epidemiologische modellering (III).
- AMC: HIV (II); Helicobacter (II); meningitis-veroorzakers (II).
- RUG: mechanismen resistentie (III); standaardisatie methoden (II); pre- en  
probiotica (III).
- ID-DLO: surveillance gastro-intestinale ziekteverwekkers (II); helminthen (II en III).

De Raad constateert dat de basis van het onderzoek (aggregatieniveau I en II) in de klinische centra en onderzoeksinstellingen goed is georganiseerd en dat Nederland in dit opzicht een goed bewakingssysteem heeft voor het signaleren van outbreaks in het *eigen* centrum. Voor het signaleren van landelijke outbreaks is een uitgebreidere surveillance en early warning systeem noodzakelijk. Verder lijkt enige regie bij de verdeling van activiteiten te ontbreken, waardoor het antibioticaresistentie onderzoek de indruk wekt willekeurig te zijn verspreid over Nederland. Als lacunes kunnen worden beschouwd 1) dat door gebrek aan standaardisatie interpretatie van het epidemiologisch onderzoek moeilijk is en 2) dat de relatie tussen resistentie en determinanten als consumptie niet gelegd wordt. Door de aard van de inventarisatie kan geen onderscheid gemaakt worden tussen systematisch of projectmatig (ad-hoc) onderzoek. Hoewel het onderzoek dat valt onder I en II grotendeels gefinancierd wordt uit de eerste geldstroom (zie 5.2.1), is er ook projectmatig onderzoek dat vooral gefinancierd wordt door de farmaceutische industrie. Hieraan wordt in dit advies geen nadere aandacht besteed.

Uit de inventarisatie blijkt tevens dat er in Nederland relatief weinig origineel en vernieuwend onderzoek naar de mechanismen van resistentie wordt verricht, ondanks de goede biochemische, moleculair biologische, epidemiologische en microbiologische kennis en expertise in Nederland (zie 5.2.2 en 5.2.3). Met uitzondering van de faculteit Biologie in Groningen, is men hierin niet erg bedreven. En daar waar antibioticaresistentie hoofdlijn van onderzoek was, is het onderzoek naar mechanismen inmiddels gemarginaliseerd (Leiden).

## 5.2 FINANCIERING VAN ANTIBIOTICARESISTENTIE-ONDERZOEK

### 5.2.1 EERSTE GELDSTROOM

De Raad heeft getracht de omvang van het onderzoek naar antibiotica-resistentie te achterhalen. Hiertoe is telefonisch contact opgenomen met de hoofden van de afdelingen medische microbiologie van de universitaire centra (8) en onderzoeksinstellingen (2). Deze inventarisatie geeft aan dat ca. 30 fte wetenschappelijk personeel en 14 fte niet-wetenschappelijk personeel uit de eerste geldstroom gefinancierd wordt. Hierbij kan als kanttekening worden opgemerkt dat het moeilijk is onderscheid te maken tussen toegepast onderzoek en surveillance, waardoor er mogelijk een overschatting is van het aantal wetenschappelijke fte's. Een globale schatting door de commissie indiceerde een totale omvang van ca. 30 fte (bevestigd door de geïnterviewden), die ook min of meer in overeenstemming is met de research output. Op grond van deze cijfers is er sprake van een volwassen onderzoeksterrein. Er wordt veel werk gedaan, dat het gehele continuüm omvat van fundamenteel tot klinisch toegepast. Een succesvol wetenschapsveld is in staat in de tweede en derde geldstroom nog eens 100% te genereren. Dit geldt niet voor het antibioticaresistentie onderzoek, waar uit de interviews een omvang van tweede en derde geldstroom van 6 wp naar voren kwam. Hieruit blijkt dat het eerste geldstroom onderzoek heel weinig wervend vermogen heeft voor financiering uit de tweede en derde geldstroom, mogelijk ook omdat het plaatsvindt in de marge van het klinisch handelen en veel onderzoek vaak zeer toegepast van aard is.

### 5.2.2 MEDISCHE WETENSCHAPPEN-NWO

De omschrijvingen van lopende projecten in het jaarverslag 1997 van MW-NWO zijn beoordeeld op antibiotica gerelateerd resistentie onderzoek, waarbij deze omschrijving ruim is gehanteerd. De potentiële (sub)divisies waarbinnen dergelijk onderzoek zou passen (divisie genetica, immunologie en microbiologie: werkgroepen microbiële pathogenese en vaccins; divisie orgaansystemen: werkgroep farmaca & vergiften; divisie gezondheidswetenschappen: huisartsgeneeskunde) hebben in totaal 16 toegekende projecten. Twee hiervan betreffen onderzoek naar antibioticaresistentie, terwijl één project is toegekend binnen de werkgroep Biomaterialen<sup>1</sup>. Opvallend is dat binnen de werkgroep Microbiële Pathogenese, die het meest in aanmerking komt als het gaat om

---

<sup>1</sup> a) "Targeting" van antibiotica naar bacteriële infecties door middel van lang circulerende liposomen (UMCU/EUR); b) Werking en toepassing van antibacteriële eiwitten uit menselijke bloedplaatjes in een afgiftesysteem voor intravasaal gebruikte biomaterialen (AMC/UT); c) Effectiviteit van amoxicilline/clavulaanzuur bij kinderen van 6-24 maanden met een eerste episode van otitis media acuta; een placebo gecontroleerde studie (UMCU).

antibioticaresistentie onderzoek, geen enkel project met een dergelijk onderwerp is toegekend.

In het meerjarenplan 2001-2004 van MW wordt het probleem van de chemotherapie-resistentie van virussen en bacteriën (als deelonderwerp binnen een breder thema Infectieziekten), genoemd als potentieel stimuleringsgebied.

#### 5.2.3 ZORGONDERZOEK NEDERLAND (ZON)

ZON heeft de preventie van de ontwikkeling en de verspreiding van resistente micro-organismen, intra- en extramuraal als prioriteit opgenomen in het programma Preventie 1998-2002. Ook onderzoek naar de effecten van interventies die het optreden van ziekenhuisinfecties kunnen verminderen en implementatieaspecten van preventiemethoden voor de verspreiding van resistente micro-organismen en van ziekenhuisinfecties zijn als prioriteit aangemerkt. Van de huidige 23 lopende projecten binnen het zwaartepunt Infectieziekten zijn 6 relevant voor antibioticaresistentie<sup>2</sup>.

Ten behoeve van een evenwichtige invulling van het preventieprogramma worden voor de vierde ronde van deelprogramma 1 geen voorstellen voor o.a. de prioriteit preventie van antibioticaresistentie in behandeling genomen, zo staat vermeld in de oproep tot vooraanmelding (juli 2000).

In het programma Zorg in het jaarverslag 1998 wordt antibiotica-resistentie niet genoemd.

In november 1999 heeft VWS een programmaomschrijving "Stimulering Gezond Leven" voorgelegd aan ZON met het verzoek een voorstel voor een programma te ontwikkelen dat nog in het jaar 2000 van start moet gaan. Eén van de acht thema's betreft het terugdringen van de incidentie van infectieziekten, waar als voorbeeld wordt genoemd "agendasetting en communicatie over de resistentie-ontwikkeling van micro-organismen tegen antibiotica", een onderwerp dat voor de Raad geen prioriteit heeft. Voor het totale programma is een budget van 40,6 miljoen gulden voorgesteld (2000-2004). Het programmavoorstel van ZON is medio 2000 verschenen.

#### 5.2.4 EU-KADERPROGRAMMA

De Europese Commissie stimuleert innovatie door een groot aantal R&D subsidieprogramma's aan te bieden. Het Kaderprogramma voor Onderzoek en Technologische

---

<sup>2</sup> a) Antivirale resistentie bij het herpes simplex virus (UMCU); b) Extramuraal monitoring van antibiotica-resistentie, EMAR (UM); c) ICEA study: Intensive Care, Expert system and Antimicrobial treatment (UMCU); d) Prevention of the spread of antibiotic-resistant pathogens in ICU's (UMCU); e) CHIPS: chirurgische profylaxe en surveillance (EMCR); f) Optimaliseren voorschrijven antibiotica luchtwegaandoeningen extramuraal (UMCU).

Ontwikkeling is de verzamelnaam van deze Europese programma's. Binnen het Vijfde Kaderprogramma is de beheersing van infectieziekten één van de acht kernactiviteiten van thema 1 (de kwaliteit van het bestaan en beheer van biologische hulpbronnen; er zijn vier thema's). Binnen deze kernactiviteit is binnen het thema "strategieën voor de identificatie en beheersing van infectieziekten" onderzoek naar antibioticaresistentie en veranderingen in de virulentie van micro-organismen, één van de prioriteiten voor 2000. Het budget voor de hele kernactiviteit is 300M EURO, het geld is niet verder geoormerkt.

In het vierde kaderprogramma lopen momenteel 12 onderzoeken naar antibioticaresistentie. Het betreft zes onderzoeken in het programma BIOMED 2 (drie onderzoeken naar Tbc, twee naar de mechanismen van resistentie bij Hiv en één onderzoek naar de harmonisatie van de typering van micro-organismen); drie onderzoeken in het programma INCO (betreffende de surveillance van resistentie bij malaria en schistosomiasis en één onderzoek naar surveillance in Europa) en drie onderzoeken in het programma FAIR naar antibioticaresistentie bij dieren.

### 5.3 INTERNATIONALE ONTWIKKELINGEN

#### 5.3.1 INDUSTRIE

Na het begin van het antibiotica tijdperk, dat in 1943 startte met de industriële productie van penicilline, zijn in de twee decennia daarna alle groepen van antibacteriële middelen (ca. 15 verschillende) die nu nog worden gebruikt ontdekt d.m.v. systematische screening. Daarna startten bedrijven met de verbetering van bestaande middelen door semisynthetische modificatie, hetgeen tweede en derde generatie antibiotica heeft opgeleverd. Nu nog zijn antibiotica derde in de top 3 van groot-verkoop van geneesmiddelen: wereldwijd wordt jaarlijks een omzet van tussen de 7 en 22 miljard US dollars behaald. Momenteel zijn 150 antibiotica geregistreerd door de FDA, en zijn er 27 in klinische ontwikkeling. Slechts 2 van de 27 betreft echter middelen gericht op niet-conventionele targets, en de laatste jaren zijn er maar een paar nieuwe middelen op de markt gekomen.

Het groeiende volksgezondheidsprobleem door antibioticaresistentie heeft bij de industrie geleid tot hernieuwde inspanningen om nieuwe typen antibacteriële middelen op te sporen.

De grote farmaceutische bedrijven zetten in op bacteriële "genomics" teneinde nieuwe targets voor toekomstige antibiotica te traceren. Verschillende kleinere bedrijven testen geheel nieuwe klassen van antibacteriële middelen. Hiervan is de klinische werking veelal nog niet vastgesteld, maar zij bieden wel nieuwe perspectieven. De volgende diversificatie-strategieën worden daarbij gevolgd<sup>11</sup>:

- Variaties op een oud thema: Empirische screening van allerlei niet-kweekbare bacteriecultures op antimicrobiële activiteit zonder voorafgaande kennis van het target met behulp van DNA-technieken en combinatoriële benaderingen. Een vergelijkbare aanpak wordt gevolgd om nieuwe polyketide (macroliden, o.a. erythromycine) structuren te synthetiseren. Grote farmaceutische bedrijven als Schering-Plough en Bristol-Myers Squibb (BMS) zien veel in deze aanpak en gaan strategische allianties aan met kleine biotech bedrijven.

- Ken uw vijand: Target-gerichte screening en rationele drug design, die door de bacteriële genomics een enorme vlucht kan nemen. Sinds 1995 hebben verschillende grote farmaceutische bedrijven contracten afgesloten met “genomics bedrijven” en publiek gefinancierde (universitaire) centra om toegang te krijgen tot microbiële gen-informatie. Verdere toepassing van DNA-chip technologie zal in de toekomst niet alleen de ontwikkeling van nieuwe middelen maar ook de diagnostiek veranderen.

- Verhindere van aanhechting: Aangezien virulentie en gastheer-range worden bepaald door het vermogen van bacteriën aan specifieke gastheercellen te hechten (adhesie), wordt er druk gezocht naar methoden om aanhechting te verhinderen. Zo is er aandacht voor (natuurlijk voorkomende) moleculen die adhesie voorkomen, wordt onderzocht hoe de vorming van aanhechtingsstructuren van bacteriën geremd kan worden en wordt het immuunsysteem benut (door vaccinatie) om adhesie-eiwitten op bacteriën te neutraliseren.

- Aantasting van het bacteriële membraan: Bepaalde moleculen (kationische peptiden) zijn in staat aan de celwand van bacteriën te binden en op één of andere wijze (energie)transport over de membraan te verstoren, waardoor de bacterie uiteindelijk gedood wordt. Deze peptiden (>300 verschillende, onder te verdelen in drie klassen) komen overal voor in de natuur als eerste lijn verdedigingsmechanisme in planten, insecten, schaaldieren etc. Doorgaans hebben zij een breed-spectrum werking, die afhankelijk is van de samenstelling van bacteriecelwanden. Verschillende van deze peptiden zijn in klinische ontwikkeling; van Magainin (als actieve stof in crème tegen geïnfecteerde diabetische voet) is inmiddels fase 3 klinisch onderzoek voltooid.

- Meer exotische benaderingen: Dit betreft experimentele strategieën die zich richten op het gebruik van antibiotica op basis van DNA (antisense-RNA) of het gebruik van specifieke bacteriofagen die bepaalde bacteriën als gastheer hebben.

De anti-adhesie moleculen en de kationische peptiden bieden het meeste perspectief als het gaat om vermindering van resistentie-ontwikkeling. Ook snelle diagnostiek die direct gerichte therapie mogelijk maakt, alsmede immuuntherapie ter versterking van de afweer van gastheren kan daar aan bijdragen.

Over onderzoek uitgevoerd in grote farmaceutische onderzoekscentra wordt met enige regelmaat gepubliceerd (bijv. door SKB en Schering-Plough). Dit betreft overzichtsartikelen over de impact van bacteriële genomics en onderzoek verricht naar

de mechanismen van resistentie. Deze mechanismen lijken steeds complexer en het ontstaan van resistentie correleert met antibioticagebruik.

De positie van Nederland t.o.v. deze internationale ontwikkelingen is relatief beperkt. Zo is er geen Nederlandse farmaceutische industrie die zich daadwerkelijk bezig houdt met de ontwikkeling van nieuwe antibiotica. Wel zal DSM, als grootste fabrikant (wereldwijd) van halffabrikaten de ontwikkelingen nauwlettend in het oog houden. Er is in Nederland een onderzoeksgroep (Centrum voor Biomembranen en Enzymologie, Universiteit van Utrecht) die zich bezighoudt met onderzoek naar een mogelijk alternatief antibioticum. Dit betreft het kationische peptide nisine, van oorsprong in gebruik als conserveringsmiddel in voeding. In een recent verschenen publicatie wordt het werkingsmechanisme van nisine ontrafeld en de werking vergeleken met magainin (zie boven)<sup>12</sup>. Tevens wordt gewerkt aan toepassingsmogelijkheden van Thrombodefensins, lichaamseigen eiwitten die een antimicrobieel effect hebben (Medische Microbiologie, AMC, Amsterdam; zie ook 5.2.2).

### 5.3.2 ONDERZOEK INTERNATIONAAL

Van de volgende (grote) universitaire onderzoekslaboratoria is met behulp van een PubMed search geïnventariseerd wat de onderwerpen van onderzoek zijn<sup>3</sup>. Zonder verder volledigheid na te streven, kunnen deze beschouwd worden als trendsettend. Mathematische modellering van antibioticaresistentie is een relatief nieuw onderzoeks-terrein. Doel van dergelijk onderzoek is de wens om voorspellingen te kunnen doen over enerzijds de verspreiding van resistentie in de nabije toekomst en anderzijds over resultaten van eventuele interventie maatregelen op die verspreiding<sup>13</sup>. Hoewel er een duidelijk positieve correlatie bestaat tussen prevalentie van resistentie en gebruik, zijn de patronen in een bredere context complexer. Verscheidene farmacologische, genetische, ecologische en sociale factoren zijn verantwoordelijk voor deze complexe

---

<sup>3</sup> - RM Anderson, Wellcome Trust Centre for the Epidemiology of Infectious Diseases, University of Oxford, UK: Mathematische modellen van antibioticaresistentie en dynamiek van transmissie (7 referenties vanaf 1994).

- P Courvalin, Unité des Agents Antibacteriens, Institut Pasteur, Parijs, Frankrijk: Moleculaire mechanismen van resistentie (56 referenties vanaf 1994).

- BR Levin, Department of Biology, Emory University, Atlanta, USA: Mathematische modellen van antibioticaresistentie en populatie-genetica (10 referenties vanaf 1994).

- SB Levy, Centre for Adaptation Genetics and Drug Resistance, Tufts University, School of Medicine, Boston, USA: Moleculaire mechanismen van resistentie (38 referenties vanaf 1994).

- A Tomasz, Laboratory of Microbiology, The Rockefeller University, New York, USA: Mechanismen van resistentie (60 referenties vanaf 1994.)

patronen. Afhankelijk van de gekozen parameters is het dus niet verbazingwekkend dat uiteenlopende voorspellingen kunnen worden gedaan. Maar gegeven bepaalde waarden voor parameters kan toch berekend worden wat de effecten van interventies op de resistentie kunnen zijn. In die zin draagt mathematische modellering bij aan inzichten over de ontwikkeling van resistentie. In het algemeen is men het er over eens dat de frequentie van een nieuwe (=resistente) variant gedurende langere periode zo laag is dat deze vrijwel niet gedetecteerd kan worden, vaak gevolgd door een periode van snelle veranderingen totdat een stabiel niveau is bereikt.

Zoals al uit het aantal referenties over de laatste vijf jaar blijkt, zijn de laboratoria in New York en Parijs zeer productief wat betreft onderzoek naar mechanismen van resistentie. Niet alleen de personele omvang van deze laboratoria is groot, ook qua onderzoeksobjecten bestrijken zij een groot terrein: vele pathogenen en hun resistentie(mechanismen) tegen bepaalde geneesmiddelen worden onderzocht, veelal met moleculaire methodieken. Wanneer nieuwe resistente stammen opduiken - en dat is m.n. in Frankrijk nogal eens het geval - zijn deze laboratoria doorgaans degenen die de initiële onderzoeken verrichten.

Ook hier is de positie van Nederland t.o.v. deze internationale ontwikkelingen beperkt. Op het terrein van mathematische modellering van antibioticaresistentie heeft Nederland geen traditie. Wel is er een samenwerkingsverband met Oxford, waardoor in ons land één persoon nu expertise heeft op dit gebied.

Onderzoek naar de mechanismen van resistentie vindt in Nederland op beperkte schaal plaats (zie 5.1). Het valt niet aan te nemen dat Nederland op dit terrein een voorloper zal worden. Dit wordt mede veroorzaakt doordat nieuw opduikende resistente stammen zich doorgaans in Frankrijk of de VS manifesteren, waar het antibioticagebruik en dus de selectiedruk veel hoger is dan in Nederland. In dat opzicht heeft ons land dus 'last' van de lage resistentiepercentages die hier gevonden worden.

#### 5.4 SAMENVATTING

1. In Nederland wordt vooral antibioticaresistentie onderzoek verricht dat gericht is op epidemiologie. Binnen die - epidemiologische - onderzoeksexpertise moet meer aandacht moeten worden besteed aan het identificeren van risicofactoren voor resistentie-ontwikkeling en transmissie.

2. Het eerste geldstroom onderzoek heeft weinig wervend vermogen voor financiering uit de tweede en derde geldstroom, ondanks goede biochemische, moleculair biologische, epidemiologische en microbiologische kennis en expertise in Nederland voor vernieuwend onderzoek naar mechanismen van resistentie.



3. Wereldwijd zijn de grote onderzoekthema's: fundamenteel moleculaire mechanismen van resistentie, waarbij het genoomonderzoek een grote rol speelt, mathematische modellering en vernieuwende moleculaire diagnostiek. Nederland speelt geen rol van betekenis bij deze thema's.
4. Nederland is veelal trendvolgend waar het gaat om toepassen van nieuwe technieken en onderzoeken van nieuw geconstateerde resistentie.
5. Mede gezien de globalisering en de omvang van de farmaceutische industrie, is onderzoek naar alternatieven voor antibiotica geen onderwerp van aandacht voor Nederland.

## 6 EFFECTEN VAN PREVENTIE

De Copenhagen Recommendations stellen dat “er een manier moet worden gevonden om de voortgang van de aanbevelingen in kaart te brengen”. In de adviesaanvraag van het ministerie van VWS is deze aanbeveling vrij vertaald als “dat de effecten van preventiemaatregelen bestudeerd moeten worden”. In dit hoofdstuk zal aandacht besteed worden aan twee aspecten die nog niet expliciet aan bod zijn gekomen, maar die wel relevant zijn voor de Nederlandse situatie:

1. De mate van transmissie van antimicrobiële resistentie vanuit het agrarisch compartiment naar het humane compartiment en de betekenis ervan voor de humane geneeskunde.
2. De effecten van ziekenhuishygiëne ter beperking van verspreiding van antimicrobiële resistentie.

### 6.1 SAMENHANG MET DE AGRARISCHE SECTOR

Resistentie kan gegenereerd worden in het agrarische compartiment: door veelvuldig gebruik van antibiotica (therapeutisch of als AMGB) in de veeteelt, maar bijv. ook door het gebruik van antibioticaresistentie-genen als markers bij genetische manipulatie van gewassen (landbouw). Deze resistente stammen kunnen via de voedselketen of via faeces en/of contaminatie terecht komen in het humane compartiment en daar tot problemen leiden. Dit heeft nogal wat maatschappelijke onrust veroorzaakt. De Raad is van mening dat resistentie die ontstaat binnen het agrarische compartiment en de betekenis ervan voor de humane geneeskunde (zoals verduidelijkt in 1.4), binnen de adviesaanvraag valt wanneer het gaat om bepaling van de mate waarin het kanaal tussen beide compartimenten openstaat. Onderzoek op dit terrein krijgt daarom aandacht in het advies.

De vraag naar de relatieve bijdrage van agrarisch antibioticagebruik aan het doorgeven aan of ontstaan van antibioticaresistentie in het humane compartiment is moeilijk te beantwoorden<sup>14</sup>. Dat heeft enerzijds vooral te maken met een gebrek aan betrouwbare gegevens, zoals wordt gesteld in een studie van de stichting Heidelberg Appeal Nederland (HAN), in opdracht van FEFANA (Fédération Européenne des Fabricants d'Adjuvants pour la Nutrition Animale). Ook in het rapport van de Gezondheidsraad over AMGB's wordt dit onderkend, met als verschil dat hier *op basis van het voorzorgs-principe* aanbevolen wordt het gebruik van AMGB's zoveel mogelijk te beperken. (Het is overigens opmerkelijk dat het werkingsmechanisme van AMGB's niet bekend is,

ondanks het feit dat ze al 40 jaar in gebruik zijn.) Anderzijds heeft dat ook te maken met de gecompartmenteerde problematiek, waardoor de exacte bijdrage van humaan en agrarisch gebruik aan de antibioticaresistentie-problematiek niet kwantificeerbaar is voor het totaalbeeld. Zeker op onderdelen bestaat er meer duidelijkheid:

- a. Voor dierlijke ziekteverwekkers als Salmonellae en Campylobacter ssp. die ook bij de mens problemen kunnen veroorzaken, is aangetoond dat de primaire resistentie wordt gegenereerd in het diercompartiment. Transmissie van antibioticaresistentie van dier naar mens vindt plaats via de voedselketen. Prevalentie van resistentie bij de mens is een spiegel van het antibioticagebruik bij dieren (pluimvee, eieren, veeteelt). Voor deze pathogenen is de omvang van de problemen groot (10% resistentie en significant langer klachten bij infectie met een resistente stam).
- b. Voor humane commensalen zoals enterococci en E.coli, die alleen problemen geven bij verminderde weerstand, is de situatie minder duidelijk. Aantoonbaar is in elk geval dat uitwisseling van genetische dragers van resistentie tussen het agrarische en humane compartiment mogelijk is én optreedt. Er zijn geen eenduidige gegevens hoe deze transfer dan gebeurt, via voedselketen, contaminatie, of uitwerpselen. Resistentie ontwikkeling is voor deze groep waarschijnlijk het resultaat van humaan en agrarisch antibioticagebruik.
- c. Voor de groep van humane pathogenen zoals streptococci en pneumococci, vindt de resistentie-ontwikkeling vooral plaats in het humane compartiment en vormt zo een spiegel van het humane antibioticagebruik. Van deze groep wordt verondersteld dat resistentiegenen uit het diercompartiment een beperkte rol spelen.

De Raad is derhalve van mening dat de agrarische sector onmiskenbaar een bron voor humane antibioticaresistente micro-organismen vertegenwoordigt en dat daarmee het kanaal tussen deze sectoren behoorlijk openstaat.

Het ministerie van LNV financiert vijf projecten uit het budget Veterinaire Prioriteiten. Twee daarvan betreft monitoring van gebruik en één betreft een nationale surveillance, die reeds in de desbetreffende hoofdstukken aan de orde zijn geweest. De overige twee projecten in het kader van antibiotica-problematiek hebben betrekking op 1) Weerstand van dieren en aangepaste stal- en houderij systemen en 2) De invloed van monsternamen en antibioticum gebruik op de prevalentie en mate van resistentie in indicatorbacteriën in de faecale flora van varkens in Nederland (zie bijlage 9). Onderzoek gefinancierd vanuit het ministerie van LNV is dus niet direct gericht op het vaststellen van de mate waarin transmissie van antibioticaresistentie van veterinaire naar humane micro-organismen of commensalen plaatsvindt.

Het ontbreken van gekwantificeerde gegevens wanneer het gaat om verspreiding van - nog onopgemerkte - resistentie in de open bevolking, m.n. vanuit de onder 1a en 1b genoemde groepen noodzaakt echter tot nader onderzoek. Ook in Nederland is het

geen belangrijk onderzoeksterrein. De Raad acht de Nederlandse situatie met een lage humane resistentiegraad en intensieve agrarische sector, voor dergelijk onderzoek uitermate geschikt.

Door DG Landbouw van de EU wordt een project gefinancierd, getiteld "Enterococci in the Food Chain" (zie bijlage 9). Het Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) van EMEA heeft een project gefinancierd dat de mogelijke transmissie van antibioticaresistentie van dier naar mens heeft onderzocht. Dit project heeft na twee jaar geresulteerd in een rapport getiteld "Antibiotic Resistance in the European Union Associated with Therapeutic use of Veterinary Medicines" dat in juli 1999 is verschenen. Het CVMP heeft daarop aanbevelingen opgesteld (januari 2000) die zijn op te vatten als een samenhangend, strategisch plan waarin alle thema's van de Copenhagen Recommendations terugkomen en waarin verbindingen zullen worden gelegd met de humane antimicrobiële middelen (zie bijlage 7 onder EMEA voor een meer gedetailleerde beschrijving). Hiermee wordt het autorisatieproces gebruikt om het risico van de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie te verminderen.

## 6.2 ZIEKENHUISHYGIËNE

In de Copenhagen Recommendations wordt weinig aandacht besteed aan preventie van transmissie van resistente stammen met behulp van hygiënische maatregelen. Juist door middel van ziekenhuishygiëne is het mogelijk, door het voorkómen van kruisinfecties, de resistentieproblematiek behoorlijk te beperken<sup>15</sup>. Zo wordt in Nederland relatief veel geld besteed aan maatregelen als de afstand tussen bedden en het aantal verzorgenden per patiënt, terwijl daar in Zuid-Europa minder aandacht aan besteed wordt. De activiteiten in Nederland op het terrein van infectiepreventie en hygiëne betreffen:

- S De Werkgroep Infectiepreventie (WIP). De WIP heeft als doelstelling het geven van adviezen en het opstellen van richtlijnen betreffende infectiepreventie in de intramurale gezondheidszorg met subsidie van VWS.
- S De Werkgroep Ziekenhuisinfectie-epidemiologie Nederland (werkgroep ZIEN). De werkgroep heeft tot doel het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van ziekenhuisinfecties te stimuleren en te bundelen door samenwerking bij het uitvoeren van gedegen multicentrische onderzoeken.
- S PREventie van ZIEkenhuisinfecties door Surveillance (PREZIES). Het project, dat gesubsidieerd wordt door VWS, heeft als doel ziekenhuizen te ondersteunen bij het uitvoeren van de surveillance van ziekenhuisinfecties, om vergelijkbare gegevens te genereren en een infrastructuur voor interventieonderzoek te creëren.

Een uitgebreide beschrijving van de activiteiten van deze organisaties is opgenomen in bijlage 9. Op basis van deze inventarisatie kunnen de maatregelen genomen ter bevordering van ziekenhuishygiëne als volgt worden samengevat:

De omvang van de antibioticaresistentie-problematiek houdt, naast de hoeveelheid gebruik, tevens verband met hygiënische maatregelen die het optreden van kruisinfecties kunnen beperken. Op dit laatste terrein is Nederland zeer actief via WIP, ZIEN en PREZIES en geconcludeerd wordt dat de ziekenhuishygiëne in Nederland - op papier - uitstekend is georganiseerd. Ook op dit terrein loopt Nederland voorop in Europa. Een belangrijk probleem is implementatie van hygiënische maatregelen op de werkvloer<sup>16</sup>.

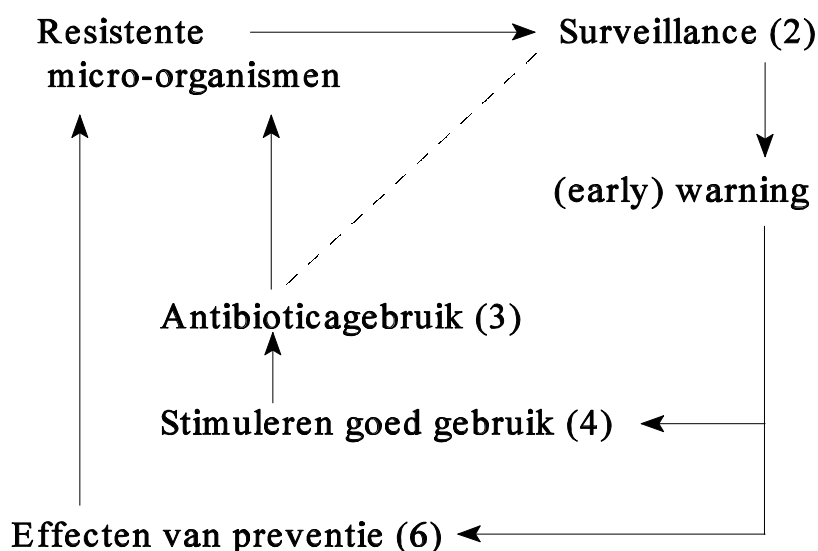
Het besef van infectiepreventie bij mensen op de werkplek is mogelijk voor verbetering vatbaar, gezien het feit dat meestal pas bij calamiteiten wordt ingegrepen en gezien het grote aantal ziekenhuisinfecties.

Het is noodzakelijk te weten hoeveel en welke hygiënische maatregelen daadwerkelijk bijdragen aan beperking van antibioticaresistentie-ontwikkeling. Wat is de relatie tussen prevalentie van resistentie, antibioticagebruik en hygiënische maatregelen op lokaal niveau? In hoeverre effecten van preventieve hygiënische maatregelen meetbaar (en dus onderzoekbaar) zijn is, mede gezien het voorgaande, discutabel. Ook de vraag of resistentie leidt tot oversterfte kan daardoor niet beantwoord worden.

## 7 CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

De ontwikkeling van antibioticaresistentie bij micro-organismen wordt beïnvloed door de omvang van het antibioticagebruik en - in de humane geneeskunde - maatregelen ter voorkoming van verspreiding. In figuur 3 is de onderlinge samenhang tussen resistentie van micro-organismen en mogelijke interventies weergegeven. De situatie rond de antibioticaresistentie problematiek is geïnventariseerd op geleide van thema's genoemd in de Copenhagen Recommendations. In figuur 3 verwijzen de cijfers naar de hoofdstukken waarin deze thema's zijn besproken. Hierbij is steeds uitgegaan van de positie van Nederland t.o.v. ontwikkelingen in Europa en de rest van de wereld.

Figuur 3. *Onderlinge samenhang resistentie van micro-organismen en interventies*



### 7.1 CONCLUSIES

Sinds enige tijd wordt de problematiek van toenemende resistentie onderkend. In Nederland is deze problematiek nog van een beperkte omvang, mede dankzij een breed scala aan activiteiten op de diverse terreinen. Om het verband tussen resistentie ontwikkeling en antibioticagebruik op lokaal, regionaal, nationaal en internationaal niveau nader te kunnen onderzoeken (gestippelde lijn in fig. 3), zijn allereerst resistentie en gebruikgegevens noodzakelijk. Pas daarna is het mogelijk de effecten van goed

gebruik en preventieve maatregelen te onderzoeken en vervolgens onderbouwde maatregelen te nemen. Tenslotte kunnen de activiteiten in Nederland niet los worden gezien van internationale ontwikkelingen.

Aangezien antibioticaresistentie een gecompartmenteerde problematiek betreft (zie hoofdstuk 1), is in tabel 5 voor de verschillende compartimenten aangegeven welke activiteiten in Nederland al dan niet voldoende ontplooid worden, en welke gegevens daarbinnen (in meer of mindere mate) beschikbaar zijn. Zoals uit tabel 5 blijkt, heeft Nederland een actief antibioticabeleid, mede door een sterke inbreng van het veld (beroepsgroepen en onderzoekers). Onderstaand wordt per compartiment een overzicht gegeven.

Tabel 5 *Overzicht bevindingen in Nederland*

Compartimenten	Surveillance resistentie	Monitoring gebruik	Goed gebruik	Ziekenhuis- hygiëne	Onderzoek
Ziekenhuizen	+	-	+	+	+
Open bevolking	-	+	+	n.v.t.	-
Agrarische sector	+*	+	-	n.v.t.	-

+ = aanwezig, veelal structureel; - = niet of nauwelijks, incidenteel;

\* = wordt hier aangegeven als structureel, maar dat geldt alleen als voortgezet wordt wat nu loopt.

In gesloten systemen (ziekenhuizen, verpleeghuizen) wordt aandacht besteed aan de resistentie surveillance, het stimuleren van goed gebruik en de ziekenhuishygiëne. Hoewel misschien niet altijd optimaal in de uitwerking, staan deze onderwerpen hoog op de agenda bij de SWAB die een belangrijke coördinerende rol vervult. Daarnaast vindt in alle academische ziekenhuizen toegepast resistentie-onderzoek plaats bij de afdelingen medische microbiologie en/of infectieziekten. Gegevens over het intramurale gebruik zijn summier. Pas onlangs is gestart met systematische monitoring van het intramurale gebruik in dit compartiment.

In de open bevolking wordt aandacht besteed aan het monitoren van gebruik en het stimuleren van goed gebruik. Dit gebeurt door verschillende organisaties (SFK/GIP en NHG); coördinatie ontbreekt. Surveillance van resistentie in de open bevolking vindt minimaal plaats en is niet structureel. Onderzoek naar resistentie in de open bevolking is doorgaans geen prioriteit van academische centra (met uitzondering van Maastricht). Hoewel de peiling van resistentie uitgevoerd door de streeklaboratoria (door RIVM) wel enig inzicht geeft, ligt de focus ook daar niet op de open bevolking.

In de agrarische sector wordt aandacht besteed aan surveillance en monitoring van gebruik. Richtlijnen voor goed gebruik bestaan, maar worden minimaal gebruikt. Ook

hier worden de taken door verschillende instellingen en organisaties behartigd (GD/ID-DLO, RIVM, veterinaire apothekers en fabrikanten). Hoewel er in deze sector duidelijk gestreefd wordt naar samenwerking, ontbreekt de coördinatie. Onderzoek in deze sector is vooral projectmatig van aard.

De Raad heeft tevens een sterkte/zwakte analyse gemaakt en de kansen en bedreigingen in kaart gebracht, waarbij de positie van Nederland t.o.v. ontwikkelingen in Europa en de rest van de wereld is verdisconteerd (een zogenaamde SWOT-analyse: Strength Weakness Opportunity Threat).

*Sterkte:* Op dit moment relatief lage incidentie antibioticaresistentie. Dit is o.a een gevolg van richtlijnen voor goed gebruik en van preventieve maatregelen (ziekenhuishygiëne). Goede kwaliteit van het epidemiologisch onderzoek.

*Zwakte:* Onvoldoende internationale afstemming, m.n. bij standaardisatie van laboratoriummethoden; het bestaan van teveel (gefragmenteerde) initiatieven, m.n. bij de surveillance; een te weinig wervend vermogen van het onderzoek gefinancierd door de eerste geldstroom.

*Bedreigingen:* De invoer van resistentie uit andere landen; het feit dat de huidige brede opzet in Nederland niet uitnodigt tot een nieuwe aanpak.

*Kansen:* Voortrekkersrol van Nederland op internationaal niveau; nog ruimte voor verbetering door te leren van de lopende initiatieven mits op de juiste wijze gecombineerd.

## 7.2 AANBEVELINGEN

De aanbevelingen vallen uiteen in drie onderdelen, die per onderdeel aan de hand van de gestelde vragen in de adviesaanvraag zullen worden uitgewerkt. De eerste twee aanbevelingen hebben specifiek betrekking op Nederland, in de derde komt internationale afstemming nader aan de orde.

1. Harmonisatie en integratie van surveillance van resistentie en monitoring van gebruik in het humane en agrarische compartiment (stippellijn in fig. 3).

*a. relevante nieuwe ontwikkelingen, aansluiting onderzoek.*

Op het terrein van surveillance van resistentie en monitoring van antibioticagebruik gebeurt er veel. Er is echter sprake van een gebrekkige coördinatie en integratie, en er is behoefte aan een gestructureerde organisatie. Behalve harmonisatie en institutionalisering op dit terrein, is integratie van het humane en agrarische



compartiment noodzakelijk om oorzakelijke verbanden op lokaal, regionaal en nationaal niveau te kunnen onderzoeken.

Een verbeterde integratie van gegevens over surveillance van resistentie en monitoring van gebruik zal volgens de Raad leiden tot meer en kwalitatief betere (projectmatige) aanvragen voor moleculair epidemiologisch en transmissie onderzoek. Daarnaast kan het wervend vermogen van het huidige onderzoek bij de tweede geldstroom op termijn vergroot worden. Gegeven de zeer goede microbiologische, biochemische, moleculair biologische en epidemiologische expertise die in Nederland aanwezig is, zou op termijn ook het wetenschappelijk onderzoek naar mechanismen van resistentie beter van de grond kunnen komen.

*b. instrumenten ontwikkelen of verbeteren.*

**S** Overeenstemming over uniforme gevoeligheidscriteria en standaardisatie van in vitro testen is cruciaal om de cijfers van antibioticaresistentie te kunnen vergelijken. Daarnaast is dit noodzakelijk voor uniforme deelname aan surveillances met een landelijke, Europese of wereldwijde (WHO) opzet. De aanbevelingen van de CRG (over breekpunten) en SWAB (over gestandaardiseerde kwantitatieve gevoeligheidstesten) verdienen alle mogelijke ondersteuning, zodat Nederland in staat zal zijn om gegevens aan de WHO te leveren.

- Gegevensverzameling op orde brengen; als leidraad geldt hierbij tabel 5.
  - \* Monitoring van humaan intramuraal gebruik is recent gestart door SFK en moet structureel worden.
  - \* Resistentie-surveillance in de open populatie moet structureel gaan plaatsvinden door uitbreiding van het EMAR-project.
  - \* De verschillende instanties die nu gegevens verzamelen moeten dit blijven doen en moeten actuele data ter beschikking stellen aan de organisatie deze gegevens interpreteert en gereed maakt voor publicatie. Als leidraad voor het surveillance-deel hierbij zou kunnen dienen het SARIN programma van de SWAB. Voor de monitoring van gebruik dient de medewerking van verschillende organisaties gegarandeerd te worden. Hiertoe dient VWS het initiatief te nemen.

*c. lacunes in het onderzoek; welke terreinen initiatieven nemen.*

**S** Er is vastgesteld dat resistentie zich vanuit het agrarische compartiment naar het (extramuraal) humane compartiment kan verspreiden. De mate waarin dit optreedt is moeilijk kwantificeerbaar. De Raad is van mening dat Nederland zich goed leent voor integratie van humaan en agrarisch onderzoek vanwege de lage resistentie in het humane compartiment en de intensieve agrarische sector. Onderzoek naar de verspreiding van resistentie afkomstig uit het agrarische compartiment in de open

bevolking dient te worden gestimuleerd. Dit onderzoek is een prioriteit voor het stimuleringsprogramma Gezond Leven dat in 2000 van start is gegaan.

- Onderzoek naar de aard en omvang van selectie van resistentie en antibiotica-gebruik op terreinen waar dit ongebruikelijk lijkt en niet verwacht wordt (unsuspected selection en unsuspected consumption). Het gaat hier om antimicrobiële middelen in bijv. cosmetica, desinfectantia, conserveringsmiddelen, brandstofopslagtanks etc. Een inventarisatie van deze gebieden waarbij de effecten op resistentieontwikkeling met gevolgen voor de humane gezondheid in kaart gebracht worden, is eveneens een prioriteit voor het stimuleringsprogramma Gezond Leven.

*d. infrastructurale, organisatorische en financiële randvoorwaarden.*

- S** Publicatie van een tweejaarlijks overzicht waarin de resistentiesurveillance- en gebruiksgegevens voor Nederland zijn opgenomen. Hierop kan dan aanvullend overheidsbeleid worden gebaseerd. Als voorbeeld voor een dergelijke publicatie zou FinRes (Finland) kunnen dienen. De Raad is van oordeel dat het RIVM de plaats van voorbereiding zou kunnen zijn voor dit overzicht. Bij de aansturing van dit project dienen de SWAB en eventueel andere relevante veldpartijen medeverantwoordelijk te zijn. Op deze wijze kan maximaal gebruik worden gemaakt van de in Nederland aanwezige kennis en kan draagvlak worden gegenereerd. Aangezien veel gegevens van resistentie surveillance en monitoring van gebruik op diverse plaatsen verzameld worden, is de Raad van mening dat een goed ingevoerde coördinator opdracht moet krijgen deze bijeen te brengen. Voor de controle, verwerking en interpretatie van gegevens is in ieder geval 1,5 fte wp en 1 fte niet-wp noodzakelijk, eventueel door middel van detachering.
- Om consensusvorming over en implementatie van gestandaardiseerde gevoeligheidstesten en uniforme gevoeligheidscriteria te versnellen zijn wellicht eisen door VWS en zorgverzekeraars aan beroepsgroepen nodig, waarbij er tegelijkertijd wel budgettaire ruimte gecreëerd zal moeten worden om dit (landelijk) in te voeren. Een kostenberekening is opgenomen in bijlage 10.

## 2. Versterking van Goed Gebruik en Preventieve maatregelen.

*a. relevante nieuwe ontwikkelingen, aansluiting onderzoek.*

Het terrein van goed gebruik (voorschrijfgedrag en richtlijnen) en preventieve maatregelen (ziekenhuishygiëne en richtlijnen) is in Nederland sterk ontwikkeld via resp. SWAB en WIP. Deze sterke positie dient tenminste geconsolideerd en zo mogelijk uitgebreid te worden. De Raad is van mening dat t.b.v. infectiepreventie op de werkvloer en early warning (per instelling, of regionaal) meer verband dient te worden

gelegd tussen vóórkomen van ziekenhuisinfecties, antibioticagebruik en resistentie ter plekke, waarvoor multidisciplinaire infectieteams verantwoordelijkheid moeten dragen. Dit zou naast ziekenhuizen ook bevorderd moeten worden in verpleeghuizen.

*b. instrumenten ontwikkelen of verbeteren.*

- S Aansluiting op elkaar van de richtlijnen van SWAB, NHG en CBO.
- S Implementatie in de agrarische sector van Richtlijnen voor Goed Gebruik.
- S Voorkómen dat antibiotica zonder recept worden verstrekt.

*c. lacunes in het onderzoek; welke terreinen initiatieven nemen.*

- S Onderzoek naar de effecten van interventies die bijdragen aan verspreiding of inperking van resistentie, zoals de bijdrage van hygiëne in relatie tot het antibioticagebruik en vóórkomen van resistentie. Ook dit onderzoek is prioriteit voor het stimuleringsprogramma Gezond Leven.
- S Onderzoek naar de medische indicaties voor antibioticagebruik is noodzakelijk om oorzakelijke verbanden te kunnen leggen tussen voorschrijfgedrag en resistentieontwikkeling. Dit onderzoek valt onder de doelstellingen van de commissie BOG van het CvZ.

*d. infrastructurele, organisatorische en financiële randvoorwaarden.*

- S Blijvende financiële ondersteuning van de SWAB.
- S Het bevorderen van de vorming van multidisciplinaire infectieteams (apotheker, infectioloog, medisch microbioloog) in alle ziekenhuizen en (zo mogelijk) verpleeghuizen.

### 3. Internationale afstemming

*a. relevante nieuwe ontwikkelingen, aansluiting onderzoek.*

Er bestaat een groot aantal initiatieven op het terrein van surveillance van resistentie. Diverse (internationale) organisaties zijn bij deze initiatieven betrokken. Nederland speelt hierbij een actieve rol en treedt geregeld op als initiator. De veelheid en verscheidenheid van al deze (gefragmenteerde) initiatieven heeft ook een keerzijde; er is veel overlap en afstemming ontbreekt. De Raad is van mening dat EARSS (Nederlandse projectleiding) zou kunnen uitgroeien tot een degelijk Europees initiatief naast de WHO en CDC/TSN-programma's, die het wereldwijde en Amerikaanse perspectief vertegenwoordigen. Overigens zijn er behalve Finland en Denemarken geen Europese landen waar in kaart gebracht wordt hoe resistentiecijfers zich kwantitatief verhouden tot gebruikscijfers, laat staan tot effecten van preventieve maatregelen.

Met de monitoring van gebruik en het stimuleren van goed gebruik is op initiatief van beroepsbeoefenaren internationaal een voorzichtig begin gemaakt. Op het terrein van het stimuleren van Goed Gebruik en preventieve maatregelen zoals ziekenhuishygiëne zou Nederland internationaal een voorbeeld-rol kunnen nemen.

*b. instrumenten ontwikkelen of verbeteren.*

- S Standaardisatie en uniforme toepassing van gevoeligheidstesten in Nederland dient verder afgestemd te worden in Europees verband (EUCAST). Ook dienen standaardisatie en uniformering van gevoeligheidscriteria compatibel te zijn met de richtlijnen van EMEA (CVMP en CPMP).
- S Vertaling van de richtlijnen van NHG, SWAB en WIP in het Engels is nodig teneinde een internationale verspreiding ervan mogelijk te maken.
- S Toelating van nieuwe antibiotica tot de markt door EMEA is een instrument waar eisen gesteld worden aan onderzoek naar resistentieontwikkeling. De veterinaire tak van EMEA (CVMP) heeft gevorderde plannen naar risico-assessment van antibiotica. Ook voor de humane tak (CPMP) hebben gegevens over resistentie consequenties voor de indicatiebepaling van nieuwe toe te laten middelen. Het wordt aanbevolen initiatieven zo mogelijk via EMEA ten uitvoer te brengen, en in ieder geval afstemming met deze organisatie na te streven.

*c. lacunes in het onderzoek; welke terreinen initiatieven nemen.*

- S Gezien de verschillen in resistentie en gebruik in Europese landen is het van belang het onderzoek zoals aanbevolen onder 1 en 2 uit te voeren. Met die gegevens kan vervolgens gericht worden onderzocht wat de verklaring is voor gesignaleerde verschillen en welke interventies de beste mogelijkheden bieden voor beperking van verspreiding van resistentie.

*d. infrastructurele, organisatorische en financiële randvoorwaarden.*

- S Het is zinvol de financiële bijdragen aan EARSS te continueren, tenzij besloten wordt surveillance in samenwerking met private partners aan te gaan.



## Referenties

1. SGB Amyes, 2000. *BMJ* 320:199200, editorial. The rise in bacterial resistance.
2. JD Turnidge, 2000. *J Antimicrob Chemother* 45:925-926. Quantifying the impact of resistance for prescribers and drug developers-a function of national resolution rates.
3. MJ Struelens, 1998. *BMJ* 317:652-654. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *BMJ* vol. 317 is een themanummer over antimicrobiële resistentie.
4. O Cars, S Mölsted, A Melander, 2000. 10th ECCMID, Stockholm, Poster no 299. Large variation in antibiotic usage between European countries.
5. WG Goettsch, H Goosens, AJ de Neeling, MWJ Sprenger, 1999. *Ned Tijdschr Geneesk* 143: 1296-1299. Infecties en bacteriële resistentie in de open bevolking.
6. Resistentie Surveillance Standaard van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB), 1999. Ook via website [www.nvmm.nl](http://www.nvmm.nl).
7. DL Monnet, 1998. Characteristics of multicenter surveillance and research projects on antimicrobial resistance in Europe and the United States. Preparatory document for "The Microbial Threat" Workshops and Conference, Copenhagen, 7-10 September 1998.
8. ESCMID News no. 12, spring 1999: Introduction to the European Study Group on Antibiotic Policies (ESGAP). Ook: [www.escmid.org](http://www.escmid.org).
9. DANMAP 98 - Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Ook via website: [www.svs.dk](http://www.svs.dk). DANMAP is het resultaat van een samenwerking tussen het Danish Veterinary Laboratory, The Veterinary and Food Administration, Danish Medicines Agency en Statens Serum Institut en wordt gezamenlijk gefinancierd door het Ministerie van Volksgezondheid en het Ministerie van Voeding, Landbouw en Visserij.
10. FINRES 1999 - Bacterial resistance to antimicrobial agents in Finland. Ook via website: [www.stm.vn.fi/stm](http://www.stm.vn.fi/stm).
11. H. Breithaupt, 1999. *Nature Biotechnology* 17:1165-1169. The new antibiotics.
12. E Breukink, I Wiedemann, C van Kraaij, OP Kuipers, H-G Sahl, B de Kruijff, 1999. *Science* 286:2361-2364. Use of the cell wall precursor lipid II by a pore-forming peptide antibiotic.

13. BR Levin, M Lipsitch, V Perrot, S, Schrag, R Antia, L Simonsen, N Moore Walker, FM Stewart, 1997. *Clinical Infectious Diseases* 24(Suppl 1):S9-S16. The population genetics of antibiotic resistance.
14. AE van den Boogaard, EE Stobberingh, 1999. *Drugs* 58:589-607. Antibiotic usage in animals; Impact on bacterial resistance and public health.  
JAA Hoogkamp-Korstanje, 1999. *Ned Tijdschr Geneesk* 143: 1293-1295. Antimicrobiële groeibevorderaars.
15. RW Haley, DH Culver, JW White, WM Morgan, TG Emori, VP Munn, TM Hooton, 1985. *Am J Epidemiol* 121:182-205. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals.  
AJ Mintjes, 1998. *TSG* 76:467-468. Surveillance van ziekenhuisinfecties als leidraad voor beleid.  
ICJ Gyssens, BJ Kullberg, JWM van der Meer, 1999. *Ned Tijdschr Geneesk* 143:2361-2364. Klinische effecten van verbeterd antibioticabeleid.
16. CMJE Vandenbroucke-Grauls, 2000. *Lancet* 356:1290-1291, editorial. Clean hands closer to the bedside.  
D Pittet, S Hugonnet, S Harbrth, P Mourouga, V Sauvan, S Touveneau, TV Perneger et al., 2000. *Lancet* 356:1307-1312. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene.